



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Reblozyl (Iuspatercept)
we wskazaniu:
zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.139.2020

Data ukończenia: 4 listopada 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Celgene Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPO	erytropoetyna
ESA	czynnik stymulujący erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent)
IPSS-R	Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny — wersja zaktualizowana
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
LUS	luspatercept
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLC	placebo
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RBC-TI	niezależność od transfuzji czerwonych krwinek
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SLD	dysplazja jednej linii komórkowej (ang. single lineage dysplasia)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
8. Piśmiennictwo	20
9. Załączniki.....	21
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	21

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 09.10.2020 r., znak PLD.4530.2998.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 09.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Reblozyl (luspatercept)**, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy 73-letniej pacjentki chorej na zespół zespół mielodysplastyczny MDS SLD RS IPSS - ryzyko niskie.
- Od czerwca 2016 chora jest zależna od przetoczeń KKCZ. Od października 2016 do maja 2017 stosowano darbopoetynę w skojarzeniu z G CSF. Początkowo uzyskano obniżenie częstotliwości przetoczeń KKCZ jednak z czasem w związku ze wzrostem zapotrzebowania na KKCZ leczenie to zakończono. Od 10.2017 do chwili obecnej chora wymaga regularnych przetoczeń KKCZ (średnio 3j KKCZ na miesiąc). Wymaga w związku z tym faktem częstych hospitalizacji. Obserwuje się narastanie przeładowania organizmu żelazem wtórne do przetoczeń KKCZ.

Produkt leczniczy Reblozyl (luspatercept) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Ponadto, wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana w Polsce.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, acute myeloid leukemia). Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia (tMDS, therapy-related MDS) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznany. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie, dym tytoniowy. Może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (AA, anemia aplastica).

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7–35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS 2-krotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

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

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2020].

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono badanie MEDALIST (Fenaux 2020) – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Skuteczność kliniczna

Efekt leczenia na korzyść LUS w stosunku do PLC zaobserwowano dla większości punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek.

Wyniki w 1-24 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 8 tyg. leczenia uzyskano u 38 % pacjentów w grupie luspatercept oraz 13 % pacjentów w grupie placebo (OR=5,07, [95%CI: 2,28; 11,26]). Po co najmniej 12 tyg. leczenia RBC-TI zaobserwowano u 28 % pacjentów w grupie LUS

vs. 8 % pacjentów w grupie PLC (OR=5,07; [95%CI: 2,00; 18,84]. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie ($p<0,001$)

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC (OR=4,05; [95%CI: 1,83; 8,96]. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie ($p<0,001$).

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

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

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

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

Bezpieczeństwo

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

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

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

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

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

Warto jednak zauważyć, że azacytydyna oraz lenalidomid są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Prawdopodobną przyczyną niekwalifikowania się pacjentki z wniosku do leczenia w ramach PL B.84 jest brak stwierdzonej nieprawidłowości cytogenetycznej w postaci izolowanej delecji 5q (we wniosku brak jest jakiegokolwiek informacji na ten temat). Warunek posiadania delecji 5q jest również elementem wskazania rejestracyjnego.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 możnaby uznać, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywą mogłaby być decytabina.

Jednakże decytabina jest zarejestrowana przez EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukemia*, AML), zgodnie z klasyfikacją WHO, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii, tj. we wskazaniu innym niż wnioskowane

FDA zarejestrowało co prawda decytabinę (lek Dacogen) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ale u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem, tj. w populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania z referencji odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020, NCCN 2020) dotyczące skuteczności decytabiny również obejmują inną populację pacjentów niż wnioskowana (tj. z pośrednim i wysokim ryzykiem).

Dodatkowo, wytyczne NCCN 2020 wskazują, że po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF (w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z/bez innych cytogenicznych nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważać inne opcje terapeutyczne.

Tym samym decytabina nie może stanowić komparatora dla ocenianej technologii lekowej.

W związku z powyższym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii wynosi: XXXXXXXXXX

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania luspaterceptu, gdyż jest ono uzależnione od masy ciała pacjenta.

Oceniany produkt leczniczy Reblozyl nie posiada leków biopodobnych/generycznych, które dopuszczono do obrotu centralnego/narodowego w innym lub tym samym wskazaniu niż oceniane.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

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

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 09.10.2020 r., znak PLD.4530.2998.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 09.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Reblozyl (luspatercept)**, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy 73-letniej pacjentki chorej na zespół zespół mielodysplastyczny MDS SLD RS IPSS - ryzyko niskie.
- Od czerwca 2016 chora jest zależna od przetoczeń KKCZ. Od października 2016 do maja 2017 stosowano darbopoetynę w skojarzeniu z G CSF. Początkowo uzyskano obniżenie częstotliwości przetoczeń KKCZ jednak z czasem w związku ze wzrostem zapotrzebowania na KKCZ leczenie to zakończono. Od 10.2017 do chwili obecnej chora wymaga regularnych przetoczeń KKCZ (średnio 3j KKCZ na miesiąc). Wymaga w związku z tym faktem częstych hospitalizacji. Obserwuje się narastanie przeładowania organizmu żelazem wtórne do przetoczeń KKCZ.

Produkt leczniczy Reblozyl (luspatercept) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Ponadto, wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana w Polsce.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10:

D46 – zespoły mielodysplastyczne

D46.1 – oporna niedokrwistość z syderoblastami

Definicja

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, acute myeloid leukemia). Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia (tMDS, therapy-related MDS) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznan. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie, dym tytoniowy. Może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (AA, anemia aplastica).

[Źródło: PTOK 2020]

Epidemiologia

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7–35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS 2-krotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

[Źródło: PTOK 2020]

Patogeneza

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek krwiotwórczych. Jest chorobą klonalną, która powstaje ze zmutowanej komórki progenitorowej. Stwierdza się w niej nabyte mutacje powodujące dysplazję i nieefektywną hematopoezę. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza wynika z nasilonej apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych” postaciach MDS, to znaczy w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej w MDS (MDS-SLD, *MDS with single lineage dysplasia*), MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, *MDS with multilineage dysplasia*), MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-SLD-RS,

MDS-MLD *with ring sideroblasts*). W postaciach zaawansowanych, takich jak MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB, *MDS with excess of blasts*) z obecnością mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (MDS-EB1) lub w zakresie 10–19% blastów (MDS-EB2), nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek.

[Źródło: PTOK 2020]

Rokowanie

Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka. Po allo-HCT odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 40–50%. Azacytydyna w grupach pośredniego 2 i dużego ryzyka przedłuża przeżycie o 9–12 mies.

Istnieją czynniki pozwalające szacować rokowanie pacjenta i pomóc podjąć decyzję odnośnie intensywności leczenia. Zaliczamy do nich: typ zespołu mielodysplastycznego, liczbę cytopenii, % blastów w szpiku kostnym, rodzaj i liczbę zmian chromosomowych. Najważniejsze systemy oceny rokowania pacjentów to:

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

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

Indeks IPSS opisany jest w tabeli poniżej.

Tabela 1. Indeks IPSS dla zespołów mielodysplastycznych (źródło: OT.422.35.2019)

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

Skala IPSS-R jest modyfikacją skali IPSS, która w ramach czynników prognostycznych uwzględnia: wyniki badania cytogenetycznego, procent komórek blastycznych w szpiku kostnym, poziom hemoglobiny, poziom płytek krwi i całkowitą ilość neutrofilii (ANC, ang. absolute neutrophil count).

Skala WPSS, przedstawiona w tabeli poniżej, to indeks prognostyczny MDS oparty na klasyfikacji WHO. Skala WPSS uwzględnia typ zespołu MDS wg klasyfikacji WHO, rodzaj zmian cytogenetycznych i konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), co pogarsza rokowanie.

Tabela 2. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS) (źródło: OT.422.35.2019)

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

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

[Źródło: OT.422.35.2019, AOTMiT-BOR-434-4/2015, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.4>. (dostęp: 20.10.2020 r.)]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2020].

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Reblozyl]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg
Wnioskowane wskazanie	zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • 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; • w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.
Wnioskowane dawkowanie	1 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie
Droga podania	dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie, tj. zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Reblozyl.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.10.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Zespoły mielodysplastyczne z jednoliniową dysplazją i obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS SLD RS)	niezgodna z tą wskazaną w kryterium włączenia
Interwencja (I)	luspatercept	niezgodna z tą wskazaną w kryterium włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryterium włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności z grupą kontrolną	niezgodna z tą wskazaną w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono badanie rejestracyjne MEDALIST (Fenaux 2020) – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
MEDALIST (Fenaux 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Celgene and Acceleron Pharma	- wieloośrodkowe, - randomizowane badanie III fazy, - podwójnie zaślepienie, - z grupą kontrolną otrzymującą placebo, - okres obserwacji: pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odśledzone na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przerwali leczenie. <u>- interwencje:</u> Grupa LUS – luspatercept w dawce 1,0 mg/kg co 3 tyg. Grupa PLC – placebo	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci > 18 r. ż. z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny IPSS-R; Pacjenci z obecnością pierścieniowatych syderoblastów ($\geq 15\%$); Pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono zn kome prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci poziomu erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego > 200 U/l) lub wykazujący nietolerancję na leczenie ESA. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z MDS z delecją 5q (del5q) <u>Liczba pacjentów</u> Łącznie: 229 pacjentów Grupa LUS – 153 pacjentów Grupa PLC – 76 pacjentów <u>Wcześniejsze leczenie</u> Pacjenci musieli otrzymywać wcześniejsze leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA) z niedostateczną odpowiedzią.
Skróty: EPO – erytropoetyna; ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA); LUS – luspatercept; MDS – zespoły mielodysplastyczne; PLC – placebo; IPSS-R - Międzynarodowy Wskaźnik Prognozy — wersja zaktualizowana		

Ograniczenia odnalezionego badania:

- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej dla luspaterceptu w ocenianym wskazaniu;

- w badaniu MEDALIST kategorię ryzyka IPSS-R na poziomie średnim miało 17% pacjentów, a na poziomie bardzo niskim 10% pacjentów.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Skuteczność kliniczna

❖ MEDALIST

Analiza skuteczności

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane elementy charakterystyki wyjściowej pacjentów obejmujących badanie MEDALIST.

Tabela 6. Wybrane elementy charakterystyki wyjściowej pacjentów badania MEDALIST - publikacja *Fenaux 2020*.

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

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

Tabela poniżej przedstawia podsumowanie wyników skuteczności dla punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) w grupie luspatercept vs. placebo.

Tabela 7. Analiza skuteczności - wyniki badania MEDALIST.

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

RBC-TI ≥ 12 tyg. (tydz. 1-48)	51 (33) [26; 41]	9 (12) [6; 21]	4,05 [1,83; 8,96]	<0,001
RBC-TI ≥ 16 tyg. (tydz. 1-24)	29 (19) [13; 26]	3 (4) [1; 11]	-	-
RBC-TI ≥ 16 tyg. (tydz. 1-48)	43 (28) [21; 36]	5 (7) [2; 15]	-	-

Skróty: LUS- luspatercept; PLC – placebo; RBC-TI – niezależność od transfuzji czerwonych krwinek

Efekt leczenia na korzyść LUS w stosunku do PLC zaobserwowano dla większości punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek.

Wyniki w 1-24 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 8 tyg. leczenia uzyskano u 38 % pacjentów w grupie luspatercept oraz 13 % pacjentów w grupie placebo (OR=5,07, [95%CI: 2,28; 11,26]). Po co najmniej 12 tyg. leczenia RBC-TI zaobserwowano u 28 % pacjentów w grupie LUS vs. 8 % pacjentów w grupie PLC (OR=5,07; [95%CI: 2,00; 18,84]). Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie ($p < 0,001$)

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC (OR=4,05; [95%CI: 1,83; 8,96]). Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

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

Tabela 8. Analiza skuteczności - wyniki badania MEDALIST.

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

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

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

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

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

Skróty: LUS – luspatercept; PLC - placebo

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

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa

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

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

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów* - badanie MEDALIST.

Zdarzenie niepożądane (AE)	LUS, n=153		PLC, n=76	
	Dowolny stopień AE	Stopień 3	Dowolny stopień AE	Stopień 3
	liczba pacjentów (%)			
Zmęczenie	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Astenia	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0
Obrzęk obwodowy	25 (16)	0	13 (17)	1 (1)
Biegunka	34 (22)	0	7 (9)	0
Mdłości**	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0
Zaparcie	17 (11)	0	7 (9)	0
Zawroty głowy	30 (20)	0	4 (5)	0
Ból głowy	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0
Ból pleców**	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0
Ból stawów	8 (5)	1 (1)	5 (7)	0
Duszność**	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0
Kaszel	27 (18)	0	10 (13)	0
Zapalenie oskrzeli**	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0
Zakażenie dróg moczowych	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Urazy, zatrucia lub pow kłania po zabiegach: spadek	15 (10)	7 (5)	9 (12)	2 (3)

*Zdarzenia niepożądane występujące podczas badania nie zostały skorygowane pod kątem ekspozycji na leczenie.
 **Wystąpiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane: nudności (u jednego pacjenta otrzymującego luspatercept), ból pleców (u trzech otrzymujących luspatercept), duszność (u jednego otrzymującego luspatercept), zapalenie oskrzeli (u jednego otrzymującego luspatercept) i zakażenie dróg moczowych (u jednego otrzymującego placebo).
 Skróty: LUS – luspatercept; PLC - placebo

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

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

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 20.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK, https://ptok.pl/strona_glowna
- europejskie: ESMO, <https://www.esmo.org>
- amerykańskie: NCCN, <https://www.nccn.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p align="center"><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</u></p> <p><i>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (postępowanie w niedokrwistości)</i></p> <p>Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, <i>erythroid-stimulating agents</i>) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mJm./ml) i zapotrzebowaniem na kkcż poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (rHuEPO, <i>recombinant human EPO</i>) — 40–60 tys. j./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 tys. j./tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa — 500 μg podskórnie (s.c., <i>subcutaneous</i>) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μg s.c. co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>) to B, IIA. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. s.c. 1–3 razy w tygodniu).</p> <p>W MDS-RS zaleca się rozpoczęcie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA \pm G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia. U chorych na zespół 5q– odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS.</p> <p>U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny lenalidomidu lub luspaterceptu.</p> <p>W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>).</p>
	<p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p>
NCCN 2020 (USA)	<p align="center"><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</u></p> <p><i>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (postępowanie w niedokrwistości)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów bez zespołu 5q \pm inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami $<15\%$ lub poniżej $<5\%$ z mutacją SF3B1 po niepowodzeniu leczenia EPO ora z niskim prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie IST, można zastosować azacytydynę lub decytabinę lub lenalidomid. • w przypadku pacjentów bez zespołu 5q \pm inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept, kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid lub azacytydyna lub decytabina.
	<p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2A – jednogłośny konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1) 2B – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A) 3 – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2B)</p>

Skróty: NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

Warto jednak zauważyć, że azacytydyna oraz lenalidomid są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Prawdopodobną przyczyną niekwalifikowania się pacjentki z wniosku do leczenia w ramach PL B.84 jest brak stwierdzonej nieprawidłowości cytogenetycznej w postaci izolowanej delecji 5q (we wniosku brak jest jakiegokolwiek informacji na ten temat). Warunek posiadania delecji 5q jest również elementem wskazania rejestracyjnego.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 możnaby uznać, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywą mogłaby być decytabina.

Jednakże decytabina jest zarejestrowana przez EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukemia*, AML), zgodnie z klasyfikacją WHO, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii, tj. we wskazaniu innym niż wnioskowane

FDA zarejestrowało co prawda decytabinę (lek Dacogen) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ale u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem, tj. w populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania z referencji odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020, NCCN 2020) dotyczące skuteczności decytabiny również obejmują inną populację pacjentów niż wnioskowana (tj. z pośrednim i wysokim ryzykiem).

Dodatkowo, wytyczne NCCN 2020 wskazują, że po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF (w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z/bez innych cytogenicznych nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważać inne opcje terapeutyczne.

Tym samym decytabina nie może stanowić komparatora dla ocenianej technologii lekowej.

W związku z powyższym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Reblozyl (luspatercept)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) ^A

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii wynosi: ██████████

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania luspaterceptu, gdyż jest ono uzależnione od masy ciała pacjenta.

Oceniany produkt leczniczy Reblozyl nie posiada leków biopodobnych/generycznych, które dopuszczono do obrotu centralnego/narodowego w innym lub tym samym wskazaniu niż oceniane.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

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

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

MEDALIST Fenaux P. et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892. PMID: 31914241.

Rekomendacje kliniczne

NCCN 2020 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2021 – September 11, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (dostęp: 29.10.2020)

PTOK 2020 Dwilewicz-Trojaczek J. et al. Zespoły mielodysplastyczne. 2020
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf (dostęp: 29.10.2020 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Reblozyl Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 08.07.2020 r.)

OT.422.35.2019 Dacogen(decytabinum)we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.35.2019, Data ukończenia: 16 maj 2019 r.,
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/084/RPT/OT.422.35.2019_DACOGEN_decytabina_16.05.2019_BIP.pdf (dostęp: 29.10.2020 r.)

AOTMiT-BOR-434-4/2015 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryf kacji Darbepoetyna alfa, epoetyna alfa we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne) D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony) w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q) Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-4/2015, Warszawa, marzec 2015.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/042/RPT/BOR_434_3_2015_darbepoetyna_epoetyna_D46.pdf (dostęp: 29.10.2020 r.)

Strony internetowe

<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.4>. (dostęp: 20.10.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search: #3 and #23 Filters: English, Polish	32
#26	Search: #3 and #23 Filters: English	32
#25	Search: #3 and #23	33
#23	Search: #11 or #16	29 709
#16	Search: #12 or #13 or #15	6 136
#15	Search: ring* sideroblast*	994
#13	Search: (Anemia*[Title/Abstract]) AND (refractor*[Title/Abstract])	4 779
#12	Search: refractory anemia[MeSH Terms]	1 720
#11	Search: #6 or #8 or #9	26 821
#9	Search: myelodysplastic syndromes[Title/Abstract]	7 879
#8	Search: (Myelodysplas*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])	17 824
#6	Search: myelodysplastic syndromes[MeSH Terms]	21 072
#3	Search: #1 or #2	57
#2	Search: luspatercept[Title/Abstract] OR Reblozyl[Title/Abstract]	56
#1	Search: "luspatercept"[Supplementary Concept]	20