



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu:  
zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7).*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, acute myeloid leukemia). Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2020]. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka, a mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka.*

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

*Przedmiotowy wniosek dotyczy 73-letniej pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny MDS-MLD, IPSS - ryzyko pośrednie I, która otrzymała dotychczasowe leczenie w postaci: CPD (Dekxametason 1mg, Cipronex 500mg co drugi dzień, Polfillin 400mg 2x1 tabl., Ecomer 3x1 tabl. - leczenie przerwano z powodu biegunki, najprawdopodobniej po chinolonie, w 01.2020 r.); kontynuacja Dexametason 4 mg następnie Metypred 4 mg 02.2020 bez efektu*



po miesiącu leczenia; Talidomid 100 mg/d 04.02-05.03.2020 leczenie przerwano z powodu toksycznego uszkodzenia mięszu wątroby przy braku poprawy parametrów morfologii; Azacytydyna 147mg/d 02.06-08.06.2020 (powikłane ciężkim zapaleniem płuc z towarzyszącym krwawieniem z dróg oddechowych). Pacjentka wymaga wielokrotnych przetoczeń KKP i KKCz. W kontrolnym mielogramie potwierdzono obecność syderoblastów pierścieniowatych.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

#### Bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

### Konkurencyjność cenowa

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

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

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

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

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

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

### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania

nr: OT.422.151.2020 „Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)”, data ukończenia: 02 grudnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Celgene Europe B.V; Janssen - Cilag International NV.*

**Zakres wyłączenia jawności:** *dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V; Janssen - Cilag International NV. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).*

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *Celgene Europe B.V; Janssen - Cilag International NV.*