



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Reblozyl (luspatercept)
we wskazaniu:
zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)

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

Nr: OT.422.151.2020

Data ukończenia: 02 grudnia 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; 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 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, Janssen-Cilag International NV.

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	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.11.2020 r., znak PLD.4530.4378.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 10.11.2020 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 (ICD10: D46.7) 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 mielodysplastyczny MDS-MLD, IPSS - ryzyko pośrednie I**;
- Dotychczasowe leczenie:
 - CPD (Dexametason 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**.

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].

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

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 rozważyć inne opcje terapeutyczne (tj. azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid).

Wytyczne PTOK 2020 tylko ogólnie wskazują, że jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu u pacjentów z grupy niższego ryzyka (tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka) zamiast ocenianej technologii lekowej: azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

Warto jednak zauważyć, że azacytydynę pacjentka już otrzymała.

Natomiast lenalidomid jest aktualnie finansowany 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 technologią 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 można uznać, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywę stanowi decytabina.

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. w wskazaniu innym niż wnioskowane.

Natomiast FDA zarejestrowało decytabinę (lek Dacogen) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ale u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem, tj. w populacji tożsamej z wnioskowaną.

Poniżej przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo decytabiny opisane na podstawie badania odnalezonego z referencji wytycznych NCCN 2020 (tj. publikacja Kantarjian 2006).

Publikacja Kantarjian 2006 opisuje badanie randomizowane, prowadzone w schemacie otwartym, w którym przeprowadzono centralną randomizację ze stratyfikacją pod względem grupy ryzyka wg IPSS i typu MDS (pierwotny lub wtórny).

Do badania włączono 170 pacjentów (analiza ITT) powyżej 18 roku życia z potwierdzoną diagnozą MDS (pierwotnego lub wtórnego) pasującego do dowolnego typu MDS zgodnie z klasyfikacją FAB o stopniu IPSS $\geq 0,5$ określonym na podstawie pełnej morfologii, oceny szpiku kostnego i badania cytogenetycznego. Ponadto, badanie było skonstruowane tak, aby przerywać terapię po 2 cyklach utrzymywania całkowitej odpowiedzi.

Pacjenci byli podzieleni na dwie grupy w jednej otrzymywali decytabinę (89 pacjentów) w dawce 15 mg/m² podawaną dożylnie w ciągu 3 godzin co 8 godzin przez 3 dni (dawka 135 mg/m² na cykl). Mediana cykli decytabiny wyniosła 3 (zakres 0 – 9). W drugiej grupie pacjenci otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Leczenie wspomagające ustalano w obu ramionach zgodnie z ogólnymi wytycznymi i uwzględniało przetoczenia KKCz, płytek krwi i podawanie czynników stymulujących kolonie krwiotwórcze.

Terapia była powtarzana co 6 tygodni, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i toksyczności. Okres obserwacji w badaniu wynosił ok. 90 tygodni.

W grupie decytabiny 31% pacjentów miało ryzyko pośrednie-1 wg klasyfikacji IPSS, a w grupie BSC 30 %.

Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR, odpowiedź całkowita + PR, odpowiedź częściowa) był wyższy w grupie decytabiny 17% (15/89 pacjentów) w porównaniu do grupy BSC, w której żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie, $p < 0,001$.

Wśród pacjentów w grupie decytabiny, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie 9% z nich osiągnęło CR i 8% z nich osiągnęło PR.

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.). Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (PR lub CR) wyniosła 3,3 miesiąca (zakres 2,0 mies. – 9,7 mies.) lub 2 cykle decytabiny.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie różniła się istotnie między pacjentami leczonymi decytabiną, a tymi, którzy otrzymali BSC (odpowiednio 14 mies. vs. 14,9 mies.; $p=0,636$).

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.; $p=0,007$).

Zgodnie z ocenami jakości życia przeprowadzonymi na koniec każdego cyklu leczenia, decytabina skutkowała statystycznie lepszą jakością życia w porównaniu z BSC w kilku domenach kwestionariusza QOL. Poprawa ogólnego stanu zdrowia ($p < 0,05$ na koniec cykli 2 i 4), zmęczenie ($p < 0,05$ na końcu cykli 2,4 5 i 6) oraz duszność ($p < 0,05$ pod koniec wszystkich 6 cykli) były trwałymi efektami obserwowanymi podczas leczenia decytabiną.

W badaniu Kantarjian 2006 nie odnotowano istotnej statystycznie (IS) różnicy pod względem częstości występowania zgonów między badanymi grupami (14% w grupie decytabiny vs. 22% w grupie BSC).

Najczęściej występującymi (u co najmniej 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 i 4 w grupie decytabiny vs. BSC były: neutropenia, trombocytopenia, anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, gorączka, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha oraz wybroczyny błony śluzowej jamy ustnej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii wynosi: [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania luspatercept, 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.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest decytabina (produkt leczniczy Dacogen). Koszt 3 mies. terapii tym lekiem wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt ten zaczerpnięto ze opracowania Agencji dotyczącego leku Dacogen (decytabina) ocenianego w ramach RDTL (OT.42.35.2019).

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 mielodysplastyczne 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 10.11.2020 r., znak PLD.4530.4378.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 10.11.2020 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 (ICD10: D46.7), 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 mielodysplastyczny MDS-MLD, IPSS - ryzyko pośrednie I**;
- Dotychczasowe leczenie:
 - CPD (Dexametason 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 miększu 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**.

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].

Ponadto, wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana w Polsce.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10:

D46 – zespoły mielodysplastyczne

D46.7 – Inne zespoły mielodysplastyczne

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	
Pośrednio wysokie (22)	1,5-2	1,1		1,1	
*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 przetoczenia ≥ 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: 17.11.2020 r.)]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

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, fiolki 75 mg
Wnioskowane wskazanie	zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)
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 (ICD10: D46.7) 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 zespołu mielodysplastycznego (ICD10: D46.7) wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.11.2020 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	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 zaślepione, - 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 odślepione na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przegrali 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 (≥ 15%); Pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znakome 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 Progностyczny — 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 tylko 17% pacjentów. Natomiast na poziomie bardzo niskim 10% pacjentów i na poziomie niskim 72% pacjentów. Wyniki dla wszystkich tych pacjentów przedstawiono razem, bez podziału na grupy odpowiadające kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R.

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 (%)			
Meżczyźni	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 Progностyczny — 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 powikłania 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).
 Skrót: 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 17.11.2020 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
- 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>U chorych z grupy niższego ryzyka MDS celem leczenia są uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i poprawa jakości życia. Dla grupy chorych z grupy wyższego ryzyka cel leczenia stanowią wyleczenie lub wydłużenie przeżycia (zmiana przebiegu naturalnego choroby) oraz poprawa jakości życia. Do ważnych czynników kwalifikujących do odpowiedniej metody leczenia należą wiek chorych, stan ogólny chorego i choroby współistniejące, gdyż wpływają one na tolerancję terapii. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka; - wyższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka.
	<p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka, tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka</u></p> <p>❖ Postępowanie w niedokrwistości</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 (<i>s.c.</i>, <i>subcutaneous</i>) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μg <i>s.c.</i> 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. <i>s.c.</i> 1–3 razy w tygodniu).</p> <p>W MDS-RS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA \pm G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia. U chorych na zespół 5q– odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS.</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 uzyskuje się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>).</p> <p>❖ Postępowanie w granulocytopenii</p> <p>Leczenie rekombinowanym G-CSF lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, <i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF.</p> <p>❖ Postępowanie w małopłytkowości</p> <p>Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Po zastosowaniu tych leków opisywano przemijający wzrost odsetka blastów w szp. ku. Ostatnio podano, że czas przeżycia chorych leczonych romiplostimem jest podobny jak u chorych otrzymujących placebo w przypadku małopłytkowości towarzyszącej MDS niższego ryzyka. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kcp). Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można stosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV). Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>) i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń kkcż poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. <i>i.v.</i> przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p>
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</p> <p><i>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka, tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka (postępowanie w niedokrwistości)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku pacjentów bez zespołu 5q ± 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 ± inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami ≥15% lub ≥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>
<p>Skróty: NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.</p>	

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 ≥15% lub ≥5% z mutacją SF3B1), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważyć inne opcje terapeutyczne (tj. azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid).

Wytyczne PTOK 2020 tylko ogólnie wskazują, że jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu u pacjentów z grupy niższego ryzyka (tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka) zamiast ocenianej technologii lekowej: azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

Warto jednak zauważyć, że azacytydynę pacjentka już otrzymała.

Natomiast lenalidomid jest aktualnie finansowany 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 można uznać, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywę stanowi decytabina.

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.

Natomiast FDA zarejestrowało decytabinę (lek Dacogen) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ale u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem, tj. w populacji szerszej niż wnioskowana..

Poniżej przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo decytabiny opisane na podstawie badania odnalezonego z referencji wytycznych NCCN 2020 (tj. publikacja Kantarjian 2006).

Publikacja Kantarjian 2006 opisuje badanie randomizowane, prowadzone w schemacie otwartym, w którym przeprowadzono centralną randomizację ze stratyfikacją pod względem grupy ryzyka wg IPSS i typu MDS (pierwotny lub wtórny).

Do badania włączono 170 pacjentów (analiza ITT) powyżej 18 roku życia z potwierdzoną diagnozą MDS (pierwotnego lub wtórny) pasującego do dowolnego typu MDS zgodnie z klasyfikacją FAB o stopniu IPSS ≥0,5

określonym na podstawie pełnej morfologii, oceny szpiku kostnego i badania cytogenetycznego. Ponadto, badanie było skonstruowane tak, aby przerywać terapię po 2 cyklach utrzymywania całkowitej odpowiedzi.

Pacjenci byli podzieleni na dwie grupy w jednej otrzymywali decytabinę (89 pacjentów) w dawce 15 mg/m² podawaną dożylnie w ciągu 3 godzin co 8 godzin przez 3 dni (dawka 135 mg/m² na cykl). Mediana cykli decytabiny wyniosła 3 (zakres 0 – 9). W drugiej grupie pacjenci otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Leczenie wspomagające ustalano w obu ramionach zgodnie z ogólnymi wytycznymi i uwzględniało przetoczenia KKCz, płytek krwi i podawanie czynników stymulujących kolonie krwiotwórcze.

Terapia była powtarzana co 6 tygodni, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i toksyczności. Okres obserwacji w badaniu wyniósł ok. 90 tygodni.

W grupie decytabiny 31% pacjentów miało ryzyko pośrednie-1 wg klasyfikacji IPSS, a w grupie BSC 30 %.

Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR, odpowiedź całkowita + PR, odpowiedź częściowa) był wyższy w grupie decytabiny 17% (15/89 pacjentów) w porównaniu do grupy BSC, w której żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie, $p < 0,001$.

Wśród pacjentów w grupie decytabiny, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie 9% z nich osiągnęło CR i 8% z nich osiągnęło PR.

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.). Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (PR lub CR) wyniosła 3,3 miesiąca (zakres 2,0 mies. – 9,7 mies.) lub 2 cykle decytabiny.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie różniła się istotnie między pacjentami leczonymi decytabiną, a tymi, którzy otrzymali BSC (odpowiednio 14 mies. vs. 14,9 mies.; $p=0,636$).

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.; $p=0,007$).

Zgodnie z ocenami, jakości życia przeprowadzonymi na koniec każdego cyklu leczenia, decytabina skutkowała statystycznie lepszą, jakością życia w porównaniu z BSC w kilku domenach kwestionariusza QOL. Poprawa ogólnego stanu zdrowia ($p < 0,05$ na koniec cykli 2 i 4), zmęczenie ($p < 0,05$ na końcu cykli 2, 4 5 i 6) oraz duszność ($p < 0,05$ pod koniec wszystkich 6 cykli) były trwałymi efektami obserwowanymi podczas leczenia decytabiną.

W badaniu Kantarjian 2006 nie odnotowano istotnej statystycznie (IS) różnicy pod względem częstości występowania zgonów między badanymi grupami (14% w grupie decytabiny vs. 22% w grupie BSC).

Najczęściej występującymi (u co najmniej 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 i 4 w grupie decytabiny vs. BSC były: neutropenia, trombocytopenia, anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, gorączka, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha oraz wybroczyny błony śluzowej jamy ustnej.

6. Konkurencyjność cenowa

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

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.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest decytabina (produkt leczniczy Dacogen). Koszt 3 mies. terapii tym lekiem wynosi: ██████████ Koszt ten zaczerpnięto ze opracowania Agencji dotyczącego leku Dacogen (decytabina) ocenianego w ramach RDTL (OT.42.35.2019).

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 (publikacja Fenaux 2020) 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: 18.11.2020)

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: 18.11.2020 r.)

Pozostałe publikacje

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

Kantarjian 2006 Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, A bitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 2006 Apr 15;106(8):1794-803. doi: 10.1002/cncr.21792. PMID: 16532500.

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: 17.11.2020 r.)

AOTMiT-BOR-434-4/2015 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji 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: 17.11.2020 r.)

SRP 300/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLDRS (ICD10: D46.1)

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/257/ORP/U_46_384_09112020_o_300_Reblozyl_luspatercept_RDTL_zacz.pdf (dostęp: 24.11.2020 r.)

RPA 151/2020 Opinia nr 151/2020 z dnia 9 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/257/REK/151_2020_Reblozyl.pdf (dostęp: 24.11.2020 r.)

Strony internetowe

<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.4>. (dostęp: 17.11.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.11.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: #3 and #7 Filters: English, Polish	32
#12	Search: #3 and #7 Filters: English	32
#11	Search: #3 and #7	33
#7	Search: #4 or #5 or #6	26 922
#6	Search: myelodysplastic syndromes[Title/Abstract]	7 911
#5	Search: (Myelodysplas*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])	17 909
#4	Search: (Myelodysplas*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])	21 119
#3	Search: #1 or #2	59
#2	Search: luspatercept[Title/Abstract] OR Reblozyl[Title/Abstract]	58
#1	Search: luspatercept[Supplementary Concept]	21