



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Reblozyl (Iuspatercept)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.26.2021

Data ukończenia: 29.07.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	95% przedział ufności (<i>ang. 95% confidence interval</i>)
ADRs	Działania niepożądane (<i>ang. adverse drug reactions</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
ZN	Zdarzenia niepożądane (<i>ang. adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (<i>ang. Akaike information criterion</i>)
AKL	Analiza kliniczna
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>ang. acute myeloid leukemia</i>)
AR	Analiza racjonalizacyjna
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>ang. autologic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BC	analiza podstawowa (<i>ang. base case</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (<i>ang. Bayesian information criterion</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>ang. best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności (<i>ang. cost effectiveness analysis</i>)
CER	Współczynnik kosztów efektywności (<i>ang. cost effectiveness ratio</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>ang. cost minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (<i>ang. cost utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (<i>ang. cost utility ratio</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (<i>ang. defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>ang. duration of response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka w zakresie jakości życia (<i>ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>)
ESA	leki stymulujące erytropoezę (<i>ang. erythropoiesis-stimulating agents</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	Hemoglobina
HI-E	Odpowiedź czerwonokrwinkowa (<i>ang. hematological improvement-erythroid</i>)
HI-N	Odpowiedź granulocytowa (<i>ang. hematological improvement-neutrophils</i>)
HI-P	Odpowiedź płytkowa (<i>ang. hematological improvement-platelets</i>)
HR	hazard względny (<i>ang. hazard ratio</i>)
HR-MDS	MDS wysokiego / bardzo wysokiego ryzyka (<i>ang. higher-risk MDS</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (<i>ang. health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>ang. health technology assessment</i>)
HTB	wysokie obciążenie przetoczeniami (<i>ang. high transfusion burden</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (<i>ang. incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICT	Leki chelatujące żelazo (<i>ang. iron chelation therapy</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>ang. incremental cost utility ratio</i>)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (<i>ang. International Prognostic Scoring System</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITB	średnie obciążenie przetoczeniami (<i>ang. intermediate transfusion burden</i>)
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>ang. intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKCz	Koncentraty krwinek czerwonych

KM	Kaplan-Meier
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.)
LR-MDS	Zespoły mielodysplastyczne z grupy niższego ryzyka (<i>ang. lower-risk MDS</i>)
LTB	niskie obciążenie przetoczeniami (<i>ang. low transfusion burden</i>)
LUS	Luspatercept
LY	Lata życia (<i>ang. life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (<i>ang. life years gained</i>)
MCDA	analiza wielokryterialna (<i>ang. multi - criteria decision analysis</i>)
MD	Różnica średnich (<i>ang. mean difference</i>)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (<i>ang. myelodysplastic syndromes</i>)
MDS-RS / MDS RS+	MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (<i>ang. MDS with ringed sideroblasts</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (<i>ang. not applicable</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	Nie dotyczy
NE	Nie oszacowano (<i>ang. not estimated</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to treat</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>ang. not reached</i>)
ns	Brak istotności statystycznej (<i>ang. non-significant</i>)
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
OS	Całkowite przeżycie (<i>ang. overall survival</i>)
PALG	Polska Grupa d/s Leczenia Białaczki u Dorosłych
pCODR	<i>Ppan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICO (S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (<i>ang. population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLA	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>ang. sensitivity analysis</i>)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (<i>ang. Periodic Safety Update Report</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>ang. quality adjusted life years</i>)
RAEB	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (<i>ang. refractory anemia with excess of blasts</i>)
RARS	Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (<i>ang. refractory anemia with ring sideroblasts</i>)
RB	Korzyść względna (<i>ang. relative benefit</i>)
RBC	Krwinki czerwone (<i>ang. red blood cells</i>)
RCMD	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (<i>ang. refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCMD-RS	RCMD z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (<i>ang. RCMD with ringed sideroblasts</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (<i>ang. randomized clinical trial</i>)
R-IPSS	Zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (<i>ang. Revised International Prognostic Scoring System</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (<i>ang. relative risk, risk ratio</i>)
RS	syderoblasty pierścieniowate (<i>ang. ring sideroblasts</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (<i>ang. risk sharing scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (<i>ang. sensitivity analysis</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>ang. standard error</i>)

SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TB	obciążenie przetoczeniami (ang. <i>transfusion burden</i>)
TD	Zależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion dependent</i>)
TD	zależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion dependent</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TI	Niezależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion independent</i>)
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
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.)
VLTB	bardzo niskie obciążenie przetoczeniami (ang. <i>very low transfusion burden</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPSS	system prognostyczny <i>World Health Organization</i> , ang. <i>WHO prognostic scoring system</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	80
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	88
14.	Źródła.....	89
15.	Załączniki.....	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.05.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1200.2020.23.KKL,
PLR.4500.1201.2020.23.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688251,
 - Reblozyl, (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688244
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867, Irlandia

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Polska, 00-609, Warszawa,
Al. Armii Ludowej, 26,

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.05.2021, znak PLR.4500.1200.2020.23.KKL, PLR.4500.1201.2020.23.KKL (data wpływu do AOTMiT: 18.05.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie Analizy Weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT, na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688251,
- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688244

stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.06.2021, znak OT.4231.26.2021.TG.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.07.2021 r. (znak pisma w SOLR: PLR.4500.1200.2020.25.BWI z dnia 20.07.2021 r.)

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Luspatercept (Reblozyl) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Warszawa, 2021;
- Luspatercept (Reblozyl) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, Analiza kliniczna, ██████████, Warszawa, 2021;
- Luspatercept (Reblozyl) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, Analiza ekonomiczna, ██████████, Warszawa, 2021;
- Luspatercept (Reblozyl) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, Analiza wpływu na budżet, ██████████, Warszawa, 2021;
- Luspatercept (Reblozyl) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, Analiza racjonalizacyjna, ██████████, Warszawa, 2021.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Reblozyl zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.26.2021.TG.5

Ostatecznie złożone analizy spełniały wszystkie wymagania minimalnego dotyczącego (szczegóły w tabeli w Rozdziale 12.)

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688251, • Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688244
Kod ATC	B03XA06
Substancja czynna	Luspatercept
Wnioskowane wskazanie	<p>W ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1).”</p>
Dawkowanie (w ocenianym wskazaniu)	<p>Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić poziom hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę poziom Hb sprzed transfuzji.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg. Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg co 3 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki bezpośrednio po opóźnieniu przyjęcia dawki. W przypadku pacjentów, u których stężenie Hb przed podaniem dawki będzie wynosić >9 g/dl i którzy jeszcze nie osiągnęli niezależności od transfuzji, może być wymagane zwiększenie dawki wedle uznania lekarza. Nie można wykluczyć ryzyka, że w przypadku jednoczesnego stosowania transfuzji, stężenie Hb wzrośnie do poziomu wyższego niż stężenie docelowe.</p> <p>Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (tj. niezależności od transfuzji), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki.</p> <p><u>Zmniejszenie dawki i opóźnione podanie dawki</u></p> <p>W przypadku zwiększenia poziomu Hb o wartość > 2 g/dl w ciągu 3 tygodni leczenia luspaterceptem przy braku transfuzji, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki (tj. z 1,75 mg/kg na 1,33 mg/kg, z 1,33 mg/kg na 1 mg/kg, z 1 mg/kg na 0,8 mg/kg).</p> <p>Jeśli poziom Hb wynosi $\geq 11,5$ g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż poziom Hb osiągnie wartość $\leq 11,0$ g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu poziomu Hb (> 2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół (minimum 0,8 mg/kg) po podaniu dawki z opóźnieniem.</p> <p>Nie należy zmniejszać dawki poniżej poziomu 0,8 mg/kg.</p> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpią utrzymujące się działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, leczenie powinno zostać opóźnione do momentu poprawy w zakresie toksyczności lub powrotu do stanu wyjściowego.</p> <p>Po opóźnieniu podania dawki pacjenci powinni ponownie rozpocząć leczenie od poprzedniej dawki lub zmniejszoną dawką zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszania dawki.</p> <p><u>Pominięcie dawek</u></p> <p>W przypadku pominięcia lub opóźnienia w stosunku do zaplanowanego podania leku pacjentowi należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Reblozyl, a dawkowanie powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniami, z odstępem co najmniej 3 tygodni pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Pacjenci, u których nastąpiła utrata odpowiedzi</u></p> <p>Jeżeli u pacjentów nastąpi utrata odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Reblozyl, należy ocenić czynniki przyczynowe (np. epizod krwawienia). Jeżeli typowe przyczyny utraty odpowiedzi hematologicznej zostaną wykluczone, należy rozważyć zwiększenie dawki w sposób opisany powyżej.</p> <p><u>Przerwanie stosowania produktu leczniczego</u></p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p>

	<p>Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku produktu leczniczego Reblozyl.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) od < 90 do ≥ 30 ml/min/1,73 m²]. Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) z powodu braku danych klinicznych. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek w punkcie wyjściowym powinni być uważnie monitorowani pod kątem czynności nerek w ramach leczenia standardowego.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku pacjentów, u których poziom bilirubiny całkowitej (BIL) wynosi > górnej granicy normy (GGN) i (lub) aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) wynosi < 3 x GGN (patrz punkt 5.2). Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ALT lub AST ≥ 3 x GGN lub uszkodzeniem wątroby stopnia ≥ 3 wg CTCAE z powodu braku danych.</p>
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnik wzrostu- β (TGF- β). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β -talasemia, oraz w szpku kostnym pacjentów z MDS.

Źródło: ChPL Reblozyl

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1452/001 25 mg fiołka, EU/1/20/1452/002 75 mg fiołka; data pierwszego pozwolenia: 25.06.2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.
Status leku sierocego	Tak: dla Reblozylu – we wskazaniach: β -talasemia i MDS; dla luspaterceptu – we wskazaniu: mielofibroza
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta – objęty dodatkowym monitorowaniem. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Reblozyl, Reblozyl Orphan, Rejestr KE Reblozyl1, Rejestr KE Reblozyl2, Rejestr KE luspatercept

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Reblozyl był dwukrotnie oceniany w Agencji, w ramach RDTL:

- we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem ocenianym (MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów z jednoliniową dysplazją (MDS-RS-SLD), IPSS - ryzyko niskie, wcześniejsze leczenie darbopoetyną, zależność od przetoczeń KKCz). Zarówno Rada Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku) jak i Prezes Agencji (Opinia nr 151/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.) uznali za zasadne finansowanie luspaterceptu w tym wskazaniu (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7055-257-2020-zlc>).
- we wskazaniu zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7). Zarówno Rada Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku) jak i Prezes Agencji (Opinia nr 164/2020 z dnia 10 grudnia 2020 r.) uznali za zasadne finansowanie luspaterceptu w tym wskazaniu (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7114-286-2020-zlc>).

Ponadto Reblozyl był przedmiotem oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI):

- we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem ocenianym: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych oraz we wskazaniu niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią. Rada Przejrzystości uznała za zasadne uwzględnienie Reblozylu w wykazie TLI, we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych oraz za niezasadne uwzględnienie Reblozylu w wykazie TLI we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią (Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/GRP.pdf).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie zaproponowano

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – zapisy proponowanego programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1).”
Kryteria kwalifikacji do programu	Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z: 1) anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu); 2) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; 3) z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji <i>SF3B1</i>); 4) u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Kobiety mogące zająć w ciąży muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Reblozyl i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (wg R-IPSS), z syderoblastami pierścieniowatymi, leczeni luspaterceptem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ jeśli w momencie włączenia u nich terapii spełnione były ww. kryteria kwalifikacji.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu	1) ciąża; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet); 3) nadwrażliwość na luspatercept lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kryteria wyłączenia z udziału w programie	<p>1) brak odpowiedzi na leczenie ocenionej po 8 cyklach leczenia. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <p>a) okres niezależności od przetoczeń KKCz ≥ 8 tyg.,</p> <p>b) zmniejszenie o co najmniej 50% liczby jednostek przetoczonych przez okres min 8 tyg. Względem analogicznego okresu przed włączeniem pacjenta do programu,</p> <p>c) poprawa stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl wykazana w ≥ 2 kolejnych pomiarach i utrzymanej przez ≥ 8 tyg. w porównaniu do średniej z 2 pomiarów w okresie 16 tygodni poprzedzających włączenie pacjenta do programu;</p> <p>2) brak zmniejszenia zależności od przetoczeń po 3 cyklach leczenia przy maksymalnym poziomie dawki luspaterceptu;</p> <p>3) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4) progresja choroby podstawowej (MDS);</p> <p>5) ciąża;</p> <p>6) odmowa stosowania przez kobiety mogące zająć w ciążę skutecznej metody antykoncepcji.</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD - 10 D46.1)”. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku i treścią analiz przedłożonych przez wnioskodawcę.
- **kategoria refundacyjna:** Lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **grupa limitowa:** nowa, odrębna grupa limitowa – propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i ust. 3 ustawy o refundacji.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie – lek wydawany w ramach programu lekowego.
- **RSS:** nie zaproponowano.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zespoły mielodysplastyczne kwalifikowane są do rozpoznania D.46 – zespoły mielodysplastyczne. Do kodu D.46 zaliczają się następujące podkody:

- 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, nie określona,
- D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne,
- D46.9 zespół mielodysplastyczny, nie określony.

Oceniany program lekowy obejmuje pacjentów z rozpoznaniem D.46.1 – „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD - 10 D46.1)”.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zespoły mielodysplastyczne (MDS, *ang. myelodysplastic syndromes*) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pan-cytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *ang. acute myeloid leukemia*). Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia 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).

Według WHO zespoły mielodysplastyczne klasyfikowane są następująco:

- MDS z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD),
- **MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS, ang. MDS with ring sideroblasts):**
 - **MDS-RS z jednoliniową dysplazją (MDS-RS-SLD),**
 - **MDS-RS z wieloliniową dysplazją (MDS-RS-MLD)**
- MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD),
- MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB),
- MDS związany z izolowaną delecją chromosomu 5q,
- MDS niesklasyfikowany gdzie indziej.

MDS-RS dzieli się na MDS-RS z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD, *ang. single lineage dysplasia*), wcześniej sklasyfikowaną jako niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *ang. Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*), i MDS-RS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, *ang. multilineage lineage dysplasia*), wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (RCMD, *ang. Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*).

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

Źródło: PTOK 2020, WHO 2016, <https://www.icd10.pl/>

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

Przebieg naturalny i rokowanie

Objawy MDS nie są charakterystyczne i wynikają z rodzaju cytopenii. Najczęściej występuje niedokrwistość (75–90%) od postaci łagodnej po ciężką. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie objawów wieńcowych. Część chorych wymaga przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Częstość przetoczeń jest różna: od kilku miesięcy do 1–2 tygodni (chorzy uzależnieni od przetoczeń KKCz). Przewlekła niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów, głównie niewydolności serca, która może się nasilać pod wpływem przeładowania żelazem po wielokrotnych transfuzjach KKCz. Hemochromatoza wtórna może także prowadzić do rozwoju cukrzycy, niewydolności przysadki, niedoczynności tarczycy, marskości wątroby, a także do zaburzeń odporności w wyniku upośledzenia funkcji neutrofilów. Zaburzenia odporności w przebiegu MDS mogą być także związane z neutropenią (10%), która może prowadzić do zakażeń bakteryjnych i grzybiczych o różnych lokalizacjach i często ciężkim przebiegu klinicznym. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości (25–50%). Skaza ta objawia się obecnością wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawieniami z nosa i dziąseł, przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi u kobiet, zagrażającymi życiu krwotokami z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W badaniu przedmiotowym stwierdza się zwykle bladeść powłok skórnych i śluzówek, a u części chorych - wybroczyny do skóry i śluzówek. Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony występuje rzadko. Większość chorych na MDS niższego ryzyka umiera z powodu powikłań cytopenii, w tym zależnych od niedokrwistości (hemochromatoza i niewydolność wielonarządowa), małopłytkowości (krwotoki) i granulocytopenii (zakażenia). U chorych na MDS wyższego ryzyka często i w krótkim czasie może dochodzić do rozwoju AML, które są trudniejsze w leczeniu i rokują gorzej niż białaczki powstałe de novo.

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS, *ang. International Prognostic Scoring System*). Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) choroba

jest punktowana pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępu choroby lub przekształcenia się jej w AML. Skala R-IPSS to zmodyfikowana skala IPSS, która w ramach czynników prognostycznych uwzględnia: wyniki badania cytogenetycznego, procent komórek blastycznych w szpiku kostnym, poziom hemoglobiny, poziom płytek krwi i całkowitą ilość neutrofilii. W porównaniu z IPSS, IPSS-R aktualizuje i przypisuje większą wagę nieprawidłowościom cytogenetycznym i ciężkości cytopenii, przy jednoczesnym ponownym przypisaniu wagi odsetkom blastów. W poniższych tabelach przedstawiono szczegóły IPSS oraz R-IPSS.

Tabela 5. Międzynarodowy system prognostyczny (IPSS)

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

*kariotyp: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko (5q), tylko del(20q), tylko -Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7.; „pośredni” oznacza inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]; ** cytopenia: liczba granulocytów < 1,8 × 10⁹/l, liczba płytek krwi < 100 × 10⁹/l, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl.

Tabela 6. Zmodyfikowany międzynarodowy system prognostyczny (R-IPSS) wraz z rokowaniem w zależności od kategorii ryzyka.

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

* bardzo dobry – Y, del(11q), dobry – prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), podwójnie uwzględniony del(5q), średni – del(7q), +8, +19, i(17q), jakiegokolwiek inne pojedyncze lub podwójne niezależne klony, zły – 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), podwójnie uwzględniony -7/del(7q), złożone: 3 nieprawidłowości, bardzo słaby - złożone: >3 nieprawidłowości.

Źródło: PTOK 2020, Greenberg 1997, Greenberg 2012

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej zamieszczono dane dotyczące populacji wnioskowanej pozyskane z baz AOTMiT zawierających dane NFZ.

Tabela 7. Dane NFZ w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Rok	Łączna liczba unikalnych numerów PESEL w Polsce z rozpoznaniem D46 (wraz z podkodami)	Łączna liczba unikalnych numerów PESEL w Polsce z rozpoznaniem D46.1	D46.1 – rozpoznanie główne	D46.1 – rozpoznanie współistniejące
2018	11 565	184	155	29
2019	12 201	171	155	16
2020	11 025	149	129	20

W toku prac Agencja zwróciła się także do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 1 eksperta i to stanowisko włączono do niniejszej analizy.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych dot. wnioskowanego wskazania.

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Nieemożliwa do ustalenia	Nie więcej niż 150 osób, ale rozpoznaje się nie więcej niż 20%	I rok – 10, II rok – 30

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) - <http://www.esmo.org/>
- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - www.guideline.gov
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – <http://www.nccn.org/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) - www.nzgg.org.nz/search
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)- <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) - <https://pto.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 5-6 lipca 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: myelodysplastic syndromes, guidelines, consensus. Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed oraz Ovid (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji, omawianej technologii oraz omawianego wskazania), jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline oraz Embase. W toku przeprowadzania analizy wzięto pod uwagę datę uzyskania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2020 r. wnioskowanego produktu leczniczego. Z tego względu ograniczono wyszukiwanie wytycznych do publikacji z lat 2020-2021. Ostatecznie do analizy włączono ostatnie wytyczne polskie z 2020 r. (*Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2020*), najnowsze wytyczne europejskie z 2020 r. (*European Society For Medical Oncology, ESMO 2020*), amerykańskie z 2021 r. (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021*) oraz brytyjskie z 2020 r. (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2020*).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, region	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</p> <p>Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS: - 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> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</u></p> <p><u>Postępowanie w niedokrwistości</u></p> <p>Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. erythroid-stimulating agents) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej erytropoetyny (EPO \leq 500 mJm./ml) i zapotrzebowaniem na koncentraty krwinek czerwonych (KKCz) poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (rHuEPO, ang. recombinant human EPO) — 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., ang. subcutaneous) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μg s.c. co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) to B, IIA. <u>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).</u></p> <p><u>W MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. MDS with ringed sideroblasts) 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.</u></p> <p><u>U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu. W przypadku chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na tę terapię, należy</u></p>

Organizacja, rok, region	Rekomendowane interwencje
	<p>rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka (do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka).</u></p> <p>Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia.</p> <p><i>Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</i></p> <p>Zaleca się przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, chociaż obecnie podobne wyniki uzyskuje się, przeszczepiając komórki macierzyste od HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przy kwalifikacji do tej metody leczenia należy uwzględnić czynniki ryzyka zgonu związane z leczeniem, do których należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, MDS związany z wcześniejszym leczeniem, suboptymalny dobór dawcy niespokrewnionego, choroby współistniejące. Z kolei do czynników ryzyka nawrotu choroby należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, złe ryzyko cytogenetyczne, czas trwania choroby, nasilone zwłóknienie szpiku, mutacje somatyczne, takie jak: ASXL1, RUNX1, TP53. U młodszych chorych z odsetkiem blastów w szpiku powyżej 10%, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych zaleca się przeprowadzenie intensywnej chemioterapii przed allo-HSCT (arabinozyd cytozyny 100–200 mg/m² przez 5–7 dni + daunorubicyna 45–60 mg/m² przez 2–3 dni we wlewach dożylnych). Chorzy starsi lub z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mogą odnieść korzyść z leczenia azacytydyną. Leki te stosuje się w celu redukcji masy komórek nowotworowych. Brakuje wskazań do leczenia przed allo-HSCT u chorych z odsetkiem blastów poniżej 10%. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem preferuje się u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS poniżej 65.–70. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na kilka lat, do czasu progresji choroby. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych to jedyna metoda prowadząca do wyleczenia (rekomendacja dla allo-HSCT B, IIB).</p> <p>Intensywna chemioterapia (arabinozyd cytozyny + antybiotyk antracyklinowy, np. daunorubicyna) ma zastosowanie także u chorych z grupy wyższego ryzyka, jeśli nie są oni kandydatami do allo-HSCT. Prowadzi to do remisji całkowitej u 40–60% chorych, lecz odpowiedź jest krótka. Jedynie około 10% chorych żyje ponad rok. Małe dawki arabinozydu cytozynowego nie wydłużają czasu przeżycia.</p> <p><i>Leki demetylujące</i></p> <p>Starsi chorzy, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT, mogą odnieść korzyść z terapii lekami demetylującymi, które są inhibitorami metylotransferazy (DMT1). Są to 5-azacytydyna (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksycytydyna). Decytabina nie wydłuża przeżycia. Zaleca się stosowanie azacytydyny (przedłuża przeżycie). Przeciętny czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 3–6 cykli. Azacytydynę stosuje się w dawce 75 mg/m²/dobę s.c. przez kolejnych 7 dni; należy zastosować 21 dni przerwy (rekomendacja A, IB). Uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub hematologicznej wydłuża przeżycie całkowite, wydłuża czas do progresji w AML i zmniejsza częstość progresji. Dane te w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. Azacytydyna ma zastosowanie w leczeniu chorych na MDS z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, AML z odsetkiem blastów 20–30% i powyżej 30% blastów i chorych na przewlekłą białaczkę mielomonocytową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Nie wykazano zwiększonej toksyczności leku u osób powyżej 75. roku życia. Przerwanie leczenia na przykład z powodu działań niepożądanych u większości chorych szybko prowadzi do progresji. Najlepsze wyniki uzyskują wówczas chorzy, u których wykonano allo-HSCT.</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>Chorzy na zespoły niższego ryzyka uzależnieni od przetoczeń KKCz oporni na ESA powinni być kierowani do allo-HSCT (spełniający warunki). Dotyczy to także chorych, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń KKCz lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA. Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT. Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych. Zależnie od wskazań stosuje się przetoczenia KKCz i/lub kkp, leczenie przeciwbakteryjne i/lub przeciwgrzybicze ± G-CSF. Nasilona objawowa niedokrwistość stanowi wskazanie do przetaczania ubogoleukocytarnych KKCz. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych zaleca się chorym z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub przy liczbie płytek krwi powyżej 10 G/l z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.</p> <p>Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przeładowaniem żelazem. Są to chorzy z grupy niższego ryzyka, którzy otrzymali więcej niż 20 j. KKCz, w czasie dłuższym niż rok, a stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie to powinno być rozważone u chorych z grupy wyższego ryzyka, którzy są kandydatami do allo-HSCT lub odpowiadają na leczenie (np. na leki demetylujące). Zalecana jest deferoksamina w dawce 30–40 mg/kg mc./dobę w 12-godzinnym wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu długotrwale lub deferazyroks w dawce jednorazowej 20–30 mg/kg mc./dobę p.o. przewlekle.</p> <p>Chorzy z grupy wyższego ryzyka, których poddano allo-HSCT i doszło do nawrotu MDS, mogą być kandydatami do leczenia azacytydyną, wyn ki nie są jednak zadowalające. Lepsze wyniki uzyskuje się, gdy azacytydyna jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub wyprzedzającym po allo-HSCT (brak rekomendacji). Stosuje się również azacytydynę z infuzją limfocytów dawcy. Chorzy leczeni azacytydyną, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być kandydatami do podania decytabiny lub skierowani do udziału w badaniach klinicznych. Najlepsze wyn ki osiągnięto po allo-HSCT. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zawsze są wskazania do przetoczeń KKCz, kkp i leczenia zakażeń.</p> <p><u>Obserwacja po leczeniu</u></p> <p>U chorych z grupy niższego ryzyka według IPSS z niedokrwistością (zarówno leczonych ESA, jak i pozostających pod obserwacją) musi być wykonane badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym. Nasilenie cytopenii lub pojawienie się blastów i/lub promielocytów jest wskazaniem do badania szpiku (progresja). Leczenie azacytydyną prowadzi się do progresji lub wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Po wycofaniu się z leczenia obowiązują zalecenia</p>

Organizacja, rok, region	Rekomendowane interwencje
	<p>jak w chorobie odpornej lub nawrotowej. U chorych poddanych procedurze allo-HSCT postępowanie jest takie samo jak u chorych po allo-HSCT przeprowadzonym z innych powodów.</p> <p>Poziom i siła dowodów: Siła zaleceń: A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — wskazania określone indywidualnie.</p> <p>Poziom wiarygodności danych: I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</p>
NCCN 2021 (USA)	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</p> <p><u>Leczenie początkowe w MDS bardzo niskiego/niskiego/pośredniego ryzyka wg skali IPSS-R oraz niskiego/pośredniego-1 ryzyka wg skali IPSS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z istotną klinicznie trombocytopenią lub neutropenią, lub zwiększoną liczbą blastów w szpiku: azacytydina (preferowane leczenie), decytabina (inne rekomendowane leczenie), terapia immunosupresyjna (IST, ang. immunosuppressive therapy; przydatne w pewnych okolicznościach); • z objawową niedokrwistością: <ul style="list-style-type: none"> - z del(5q) ± 1 inna aberracja cytogenetyczna (z wyjątkiem chromosomu 7) – darbopoetyna ± G-CSF (przydatne w pewnych okolicznościach), epoetyna ± G-CSF (przydatne w pewnych okolicznościach), lenalidomid; - bez del(5q) ± inne aberracje cytogenetyczne oraz EPO w surowicy: <ul style="list-style-type: none"> ≤500 mU/mL <ul style="list-style-type: none"> o z RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1: darbopoetyna lub epoetyna alfa, jeżeli brak odpowiedzi odpowiednio na darbopoetynę lub epoetynę alfa darbopoetyna ± G-CSF lub lenalidomid (jeżeli brak odpowiedzi na darbopoetynę) lub epoetyna alfa ± G-CSF lub lenalidomid (jeżeli brak odpowiedzi na epoetynę alfa); o z RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją SF3B1: darbopoetyna + G-CSF, epoetyna + G-CSF, luspatercept-aamt (jeżeli po 2 miesiącach brak jest odpowiedzi na leczenie ESA z lub bez G-CSF - darbopoetyna + G-CSF lub epoetyna + G-CSF); ->500 mU/mL <ul style="list-style-type: none"> o z RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1: jeżeli istnieje wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST – h-ATG lub h-ATG + cyklosporyna; jeżeli brak jest odpowiedzi na h-ATG ± cyklosporyna lub istnieje niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST – azacytydina (preferowane leczenie), decytabina (inne rekomendowane) lub lenalidomid (przydatne w pewnych okolicznościach); o z RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją SF3B1: luspatercept-aamt, a następnie lenalidomid (jeżeli brak odpowiedzi na luspatercept). <p><u>Kolejne opcje leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (niskiego/pośredniego-1 ryzyka) w objawowej niedokrwistości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - z del(5q) ± 1 inna aberracja cytogenetyczna (z wyjątkiem chromosomu 7), dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem: jeżeli jest niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST lub brak jest odpowiedzi na IST – azacytydina, decytabina lub lenalidomid; - bez del(5q) ± inne aberracje cytogenetyczne i EPO w surowicy ≤500 mU/mL <ul style="list-style-type: none"> o z RS <15% lub RS <5% bez mutacji SF3B1, dla pacjentów którzy nie odpowiedzieli na ESA + lenalidomid lub ESA + G-CSF: przy braku odpowiedzi na ESA/IST lub niskim prawdopodobieństwie odpowiedzi na IST - azacytydina, decytabina lub lenalidomid; o z RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją SF3B1, dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie luspaterceptem-aamt: jeżeli istnieje wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST – h-ATG lub h-ATG + cyklosporyna; przy braku odpowiedzi na IST lub niskim prawdopodobieństwie odpowiedzi na IST - azacytydina, decytabina lub lenalidomid. <p><u>Leczenie w MDS pośredniego/wysokiego ryzyka:</u> azacytydina lub decytabina (leki te wymieniane w przypadku, gdy jest dawka [HCT po leczeniu], w przypadku braku dawcy oraz w przypadku nawrotu po HCT lub braku odpowiedzi).</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - monitorowanie stanu klinicznego; - wsparcie psychospołeczne; - przetoczenia (przetoczenia KKCz zalecane w objawowej niedokrwistości a przetoczenia płytek krwi w krwawieniach spowodowanych trombocytopenią; jednakże nie powinny być stosowane rutynowo u chorych z małopłytkowością w przypadku braku krwawień chyba że liczba płytek krwi <10000/mcL; należy stosować produkty napromieniane); - antybiotyki są zalecane w infekcjach bakteryjnych, ale nie jako rutynowa profilaktyka (z wyjątkiem chorych z nawracającymi zakażeniami); - kwas aminokapronowy lub inne środki przeciwfibrinolityczne mogą być rozważone w krwawieniach opornych na przetoczenia płytek krwi lub głębokiej małopłytkowości; - chelatacja żelaza (DFO [deferoksamina] lub DFX [deferasiroks] u chorych po 20-30 przetoczeniach KKCz, szczególnie tych z MDS o niższym ryzyku lub u potencjalnych kandydatów do przeszczepu [ryzyko niskie i pośrednie-1]); - cytokiny: EPO (tj. epoetyna-alfa i apotyna alfa-epbx), G-CSF (filgrastym; niezalecana w rutynowej profilaktyce zakażeń; do rozważenia u chorych neutropenia z nawracającymi zakażeniami; możliwość kojarzenia z EPO); - istotną klinicznie trombocytopenia – do rozważenia agonista receptora trombopoetyny u chorych na MDS niższego ryzyka z ciężką lub zagrażającą życiu małopłytkowością. <p>Poziom i siła dowodów:</p>

Organizacja, rok, region	Rekomendowane interwencje
	<p>Kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC; Kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC; Kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC; Kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p> <p>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p><u>Kategorie preferencji:</u></p> <p>Preferowane leczenie: interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, w stosownych przypadkach, przystępne cenowo. Inne rekomendowane leczenie: Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie droższe przy podobnej skuteczności. Przydatne w pewnych okolicznościach: Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (zdefiniowane zaleceniem).</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>Leczenie MDS niższego ryzyka (głównym priorytetem jest ogólnie leczenie cytopenii, głównie niedokrwistości oraz poprawa jakości życia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie niedokrwistości • przetoczenia KKCz, • pierwsza linia leczenia niedokrwistości w MDS niższego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci bez del(5q): ESA±G-CSF, o pacjenci z del(5q): lenalidomid, • druga linia leczenia niedokrwistości w MDS niższego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> o <u>pacjenci bez del(5q): ATG ± cyklosporyna, HMA, LEN, luspatercept (w przypadku chorych na MDS-RS),</u> o pacjenci z del(5q): HMA, alloHSCT; <p>- leczenie neutropenii i małopłytkowości: androgeny, TPO-RA (romiplostim, eltrombopag), ATG ± cyklosporyna i HMA (azacytydyna).</p> <p>Opieka wspomagająca i chelatacja żelaza (może być jedyną opcją leczenia u osób z niedokrwistością zależną od przetoczeń nieopowiadającą na leczenie opisane powyżej).</p> <p>Algorytm leczenia MDS niskiego ryzyka przedstawiono na wykresie poniżej:</p> <p>* W przypadku pacjentów z MDS R-IPSS o pośrednim ryzyku to, czy powinni oni początkowo otrzymać leczenie dla MDS niskiego ryzyka, czy MDS wysokiego ryzyka, zależy również od innych czynników, w tym wieku, chorób współistniejących, znaczenia cytopenii, mutacji somatycznych, efektu leczenia pierwszego rzutu itp.</p> <p>Leczenie MDS wyższego ryzyka (w związku dużym ryzykiem progresji do AML i krótkim przeżyciem leczenie u tych chorych powinno być nakierowane o ile to możliwe na modyfikację naturalnego przebiegu choroby – alloHSCT, HMA, chemioterapia (głównie skojarzenia antracyklina-AraC – intensywna chemioterapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych bez dużych powikłań i niekwalifikujących się do alloHSCT zalecana jest azacytydyna [I, A]; - chemioterapia jak w AML – u młodszych chorych (<70 r.ż.) bez niekorzystnej cytogenetyki i blastami szpiku > 10%, najlepiej jako wstęp do alloHSCT [I, B]; - alloHSCT - jedyna metoda, która może prowadzić do wyleczenia u chorych z MDS wyższego ryzyka [I, A].

Organizacja, rok, region	Rekomendowane interwencje
	<p>Algorytm leczenia MDS wyższego ryzyka przedstawiono na wykresie poniżej:</p> <p>CT – chemioterapia; HMA - środek hipometylujący; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych; * W przypadku pacjentów z MDS R-IPSS o pośrednim ryzyku to, czy powinni oni początkowo otrzymać leczenie dla MDS niskiego ryzyka, czy MDS wysokiego ryzyka, zależy również od innych czynników, w tym wieku, chorób współistniejących, znaczenia cytopenii, mutacji somatycznych, efektu leczenia pierwszego rzutu itp.</p> <p>Poziom i siła dowodów: Siła zaleceń: A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie; C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), opcjonalnie; D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, generalnie nie są zalecane; E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy nie zalecane.</p> <p>Poziom wiarygodności danych: I - dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego, prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych, randomizowanych, homogenicznych badań klinicznych; II – dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach z dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodyki lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych; III - prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V- badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Skróty: allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); ATG - antytymocytowa globulina (ang. antithymocyte globulin); BM – szpik kostny (ang. bone marrow); DMTI - inhibitor metylotransferazy (ang. DNA metyl transferase inhibitor); ESA - środki stymulujące erytropoezę (ang. erythropoiesis stimulating agents); ESMO –European Society for Medical Oncology; G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor); GM-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte-macrophage colony stimulating factor); h-ATG - antytymocytowa surowica końska (ang. horse antithymocyte globulin); HMA – środki hipometylujące (ang. hypomethylating agents); MDS-RS - MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. MDS with ringed sideroblasts; wg klasyfikacji WHO 2016); HCT - przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation); HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); IST - terapia immunosupresyjna (ang. immunosuppressive therapy); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; RARS - niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts; wg klasyfikacji WHO 2008); rHuEPO - rekombinowana erytropoetyna ludzka (ang. recombinant human erythropoietin); RIC – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (ang. reduced-intensity conditioning); RS - syderoblasty pierścieniowate (ang. ringed sideroblasts); s.c. - podskórnie (ang. subcutaneous); TPO - agonista receptorów trombopoetycznych (ang. thrombopoietic receptor-agonist);</p>

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają luspatercept w leczeniu chorych na MDS z grupy niższego ryzyka.

Wytyczne PTOK zalecają rozpoczęcie leczenia MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów kombinacją ESA i G-CSF, a w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu).

W wytycznych NCCN 2021 zwraca się uwagę na nowe doniesienia kliniczne (badanie MEDALIST) wskazujące luspatercept jako skuteczną opcję leczenia chorych z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z syderoblastami pierścieniowatymi, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na środki stymulujące erytropoezę. Luspatercept w wytycznych

NCCN 2021 zalecany jest w leczeniu początkowym w MDS, niskiego/pośredniego-1 ryzyka wg skali IPSS lub bardzo niskiego/niskiego/pośredniego ryzyka wg skali IPSS-R, u chorych z objawową niedokrwistością i bez del(5q), z RS $\geq 15\%$ lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1 (co odpowiada diagnozie MDS-RS wg WHO 2016) – w przypadku chorych z EPO w surowicy ≤ 500 mU/mL jeżeli po 2 miesiącach brak jest odpowiedzi na leczenie ESA z lub bez G-CSF. Ponadto luspatercept jest zalecany w tej samej grupie chorych z EPO w surowicy >500 mU/mL.

W wytycznych europejskich ESMO z 2020 r. luspatercept zalecany jest w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z anemią zależną od przetoczeń (transfuzje KKCz ≥ 2 koncentraty / miesiąc) bez del(5q), w grupie MDS-RS niskiego ryzyka (R-IPSS bardzo niskie/niskie i częściowo pośrednie) [siła zaleceń: I, A]. Jako terapie opcjonalne w tej samej linii wymieniono także azacytydynę [siła zaleceń: II, B], badanie kliniczne z azacytydyną, lenalidomid z lub bez EPO [siła zaleceń: II, B] lub leczenie eksperymentalne. Należy zauważyć, że stosowanie luspaterceptu ograniczono do grupy chorych na MDS-RS. W wytycznych zaznaczono, że w przypadku pacjentów z MDS R-IPSS o pośrednim ryzyku to, czy powinni oni początkowo otrzymać leczenie dla MDS niskiego ryzyka, czy MDS wysokiego ryzyka, zależy również od innych czynników, w tym wieku, chorób współistniejących, znaczenia cytopenii, mutacji somatycznych, efektu leczenia pierwszego rzutu itp.

W wytycznych NICE z 2020 r. jest wymieniany jedynie lenalidomid jako opcja w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń spowodowanej MDS niskiego lub średniego-1 ryzyka (skala IPSS) lecz w populacji chorych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q. Natomiast projekt dotyczący luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej MDS został zawieszony do czasu przedłożenia przez firmę Celgene stosownych dokumentów.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
[REDACTED]				
Koncentrat krwinek czerwonych	75%	30%	-	-
Erytropoetyna	10%	10%	-	-
Bez leczenia	15%	15%	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne refundowane są:

- W ramach refundacji aptecznej: cyklosporyna w leczeniu paliatywnym (produkty lecznicze: Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral);
- W ramach katalogu B – Programy lekowe: lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid), w ramach programu lekowego B.84. „Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną **w postaci izolowanej delecji 5q (D46)**”.
- W ramach katalogu chemioterapii (w ICD-10 D46.1, oporna niedokrwistość z syderoblastami): busulfam, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, merkaptopuryna, metotreksat, darbepoetyna alfa (w przypadku: niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością), epoetyna alfa (w przypadku: niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością), **azacytydyna** (w przypadku pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS - u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg Agencji
<p>Placebo (stosowane łącznie z BSC)</p>	<p>„Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce we wnioskowanej populacji.</p> <p>W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p>Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo.</p> <p>Należy zaznaczyć, że zarówno luspatercept jak i placebo stosowane są jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. best supportive care, BSC).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi European Medicines Agency (EMA) dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych) z 2013 roku, placebo dodawane "on top" do najlepszego leczenia wspomagającego (zgodnie z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) stanowi akceptowalny komparator w przypadku, kiedy nie jest dostępny żaden inny specyficzny aktywny lek w leczeniu danych objawów (EMA MDS).”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Należy zauważyć, że w przypadku pacjentów z mutacją 5q jako alternatywna opcja leczenia może być zastosowany lenalidomid, jednak uwzględnione w niniejszej AWA dane kliniczne nie uwzględniają pacjentów z mutacją 5q.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (Reblozyl, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (erytropoetynami; oporni na leczenie), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (tj. z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę / erytropoetyn).	Nie podano	Bez uwag
Interwencja	Luspatercept w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie podano	Bez uwag
Komparatory	Placebo	Nie podano	Bez uwag
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: przeżycie całkowite, czas do progresji do AML, jakość życia, odpowiedź na leczenie, niezależność od przetoczeń czerwonych krwinek, odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią, odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź, czas trwania odpowiedzi na leczenie, odpowiedź erytroidalna, odpowiedź granulocytowa, odpowiedź płytkowa, zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek, w tym zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o $\geq 50\%$, zmiana stężenia hemoglobiny, w tym średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl, korzyść kliniczna, wzrost liczby, granulocytów obojętnochłonnych, wzrost liczby płytek krwi, zmniejszenie/zmiana stężenia ferrytyny w surowicy. W ramach oceny bezpieczeństwa (częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN): zgon, progresja do AML, progresja do MDS wyższego ryzyka, zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia, zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4, zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące zgon, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, poszczególne zdarzenia niepożądane.	Nie podano	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania kliniczne: prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną oraz odpowiednie opracowania wtórne obejmujące takie badania. Badania dotyczące efektywności praktycznej	Doniesienia konferencyjne inne niż do włączonych do przeglądu opublikowanych badań pełnotekstowych; Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; Serie i opisy przypadków; Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia luspaterceptem; Brak wydzielonych wyników dla luspaterceptu; Zbyt mało informacji w ramach opracowania wtórnego (doniesienie konferencyjne) pozwalających na zidentyfikowanie włączonych badań i analizowanego problemu decyzyjnego.	Bez uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 21.04.2021 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, zarówno w zakresie wykorzystanych haseł, jak i sposobu ich łączenia.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.03.2021 r. (strategie zamieszczono w tabelach w Załączniku 1).

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, Agencja odnalazła badania:

- Platzbecker, U; Zhu, Y; Ha, X; Risueno, A; Chan, E; Zhang, G; Dunshee, DR; Acar, M; Shetty, JK; Ito, R; et al. Effect of luspatercept on biomarkers of erythropoiesis in patients(pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the medalist trial. *Blood* 2020; 136 (SUPPL 1): 38-39 (<https://doi.org/10.1182/blood-2020-136705>)
- Komrokji, RS; Platzbecker, U; Fenaux, P; Garcia-Manero, G; Mufti, GJ; Santini, V; Diez-Campelo, M; Finelli, C; Jurcic, JG; Greenberg, PL; et al. Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ringsideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): a retrospective analysis from the medalist study. *Blood* 2020; 136 (SUPPL 1): 13-15. (<https://doi.org/10.1182/blood-2020-137232>)
- Oliva, EN; Platzbecker, U; Garcia-Manero, G; Mufti, GJ; Santini, V; Sekeres, MA; Komrokji, RS; Shetty, JK; Tang, D; Guo, S; et al. Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the medalist study. *Blood* 2020; 136 (SUPPL 1): 10-12 (<https://doi.org/10.1182/blood-2020-136276>)
- Platzbecker, U.; Germing, U.; Giagounidis, A.; Gotze, K.; Kiewe, P.; Mayer, K.; Ottmann, O.; Radsak, M.; Wolff, T.; Haase, D.; Hankin, M.; Wilson, D.; Zhang, X.; Sherman, M.; Attie, K.; Laadem, A. Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): Preliminary results from a phase 2 study. *Leukemia Research* / 2015; 39 (SUPPL. 1): S25 ([https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(15\)30054-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(15)30054-0))

Wnioskodawca uwzględnił ostatecznie w analizie klinicznej ww. publikacje, za wyjątkiem publikacji Platzbecker 2015, która dotyczy badania PACE-MDS. Publikację tę wykluczono z opracowania ze względu na brak placebo w badaniu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (MEDALIST) bezpośrednio porównujące luspatercept z placebo w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujących regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opornych na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych (ZN).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MEDALIST (Fenaux 2020)* Źródło finansowania: firma Celgene i Acceleron Pharma	<ul style="list-style-type: none"> - międzynarodowe - wielośrodkowe, - faza 3, - dwuramienne, - randomizowane (2:1) - podwójnie zaślepione, - hipoteza: <i>superiority</i> - okres obserwacji: Faza przesiewowa i randomizacji - 5 tyg., faza leczenia podwójnie zaślepiona -24 tyg. + możliwość kontynuacji po ocenie w 25 tyg. (następne oceny co 8 cykli), a w przypadku decyzji o przerwaniu leczenia okres 42 dni od ostatniej dawki na raportowanie ZN, faza obserwacji po leczeniu - przez 2 lata od ostatniej dawki badanego leku; od 1 dnia podania badanego leku do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. maksymalny czas obserwacji wyniósł 26,2 miesiąca w grupie przyjmującej luspatercept i 21,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo, a maksymalny czas leczenia do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. w ramieniu LUS i PLA wyniósł odpowiednio 172 tyg. i 103 tyg., medianę obserwacji podano ponadto w ramach wewnętrznych danych Wnioskodawcy dla daty odcięcia 1 lipca 2019 – [redacted] obserwacja po leczeniu przez 42 dni dla wszystkich zdarzeń niepożądanych i 3 lata od ostatniej dawki dla OS, progresji do AML, innych nowotworów złośliwych / stanów przednowotworowych (w tym progresja do MDS wyższego ryzyka według kryteriów IPSS-R [tj. wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyko]) i kolejnych 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, chorzy na MDS-RS (wg kryteriów WHO – WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek (≥ 2 jednostki na 8 tyg. w ciągu 16 tyg. przed randomizacją), oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA (ze względu na stężenie endogennej erytropoetyny > 200 U/l u tych, którzy wcześniej nie byli leczeni ESA) lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN;</p> <p>Liczba WBC $< 13\ 000/\mu\text{l}$;</p> <p>Pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG od 0 do 2;</p> <p>Pacjenci, którzy przerwali leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (ESA), czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) ≥ 4 tygodnie przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>MDS 5q lub wtórne MDS.</p> <p>Wcześniejsze leczenie lenalidomidem, środkami hipometylującymi, terapią immunosupresyjną, luspaterceptem lub sotaterceptem.</p> <p>Klinicznie istotna niedokrwistość z powodu niedoborów żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego (z przyczyn autoimmunologicznych lub dziedzicznych) lub z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Przebyte allogeniczne lub autologiczne przeszczepienia komórek macierzystych lub diagnoza ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Stosowanie chemioterapii, kortykosteroidów, środków chelatujących żelazo, innych hematopoetycznych czynników wzrostu krwinek czerwonych lub leków badanych w ciągu 5 tygodni od randomizacji.</p> <p>Niekontrolowane nadciśnienie.</p> <p>Bezwzględna liczba neutrofilii $< 500 \mu\text{l}$; liczba płytek krwi $< 50\ 000 / \mu\text{l}$.</p> <p>Szacowany klirens kreatyniny $< 40 \text{ ml /}$</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, czyli niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • progresja do AML, • poprawa HRQoL (zgodnie z oceną wg EORTC QLQ-C30), • niezależność od przetoczeń KKCz <ul style="list-style-type: none"> ○ przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (główny drugorzędowy punkt końcowy), ○ przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 (główny drugorzędowy punkt końcowy), ○ przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania, ○ przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24, ○ przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48, ○ odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią, ○ odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź, • czas trwania odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ czas trwania najdłuższej odpowiedzi, ○ łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz ≥ 8 tyg., • odpowiedź erytroidalna (w tyg. 1-24 i 1-48): <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, ○ zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz o ≥ 4 j. na 8 tyg., ○ średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5 \text{ g/dl}$, • odpowiedź granulocytowa (HI-N, w tyg. 1-24 i 1-48): • odpowiedź płytkowa (HI-P, w tyg. 1-24 i 1-48): • zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek w ciągu 16 tyg., • zmiana stężenia hemoglobiny (Hb):

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>terapii w MDS, chyba że pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, zmarł lub został utracony z obserwacji (Reblozyl EMA).</p> <p>dostępne daty odcięcia wyników - mediana [zakres] czasu leczenia: 8 maja 2018 (publikacja, Reblozyl EMA, ClinicalTrials i abstrakty - 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 stycznia 2019 (abstrakty konferencyjne) – 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA, 1 lipca 2019 (abstrakty konferencyjne, ClinicalTrials i dane Wnioskodawcy) – 50,9 [] tyg. w LUS i 24,0 [] tyg. w PLA.</p> <p>- interwencje:</p> <p>Luspatercept - podanie podskórne co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją**</p> <p>Luspatercept w dawce początkowej 1.0 mg/kg mc.***</p> <p>- komparator:</p> <p>Placebo - podanie podskórne co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją**</p>	<p>min; poziomy aminotransferazy asparaginianowej / glutaminowej transaminazy szczawiooctowej w surowicy lub aminotransferazy alaninowej / glutaminowej transaminazy pirogronowej $\geq 3,0 \times$ górna granica normy (GGN). Całkowity poziom bilirubiny $\geq 2,0 \times$ GGN; wcześniejsza historia nowotworów złośliwych (innych niż MDS) przez <5 lat (z wyjątkiem raka skóry [komórki warstwy podstawnej lub płaskonabłonkowej], raka szyjki macicy lub piersi in situ, przypadkowego stwierdzenia histologicznego raka prostaty); oraz poważna operacja w ciągu 8 tygodni przed randomizacją.</p> <p>Udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub tętnicza, zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, niekontrolowana niewydolność serca lub niekontrolowana arytmia serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją.</p> <p>Ciąża lub karmienie piersią.</p> <p>Niekontrolowane zakażenie (grzybicze, bakteryjne lub wirusowe). Historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych.</p> <p>Istotne schorzenia, które mogą zakłócać udział w badaniu.</p> <p>Każdy stan, który może stanowić zagrożenie dla pacjenta; oraz każdy stan lub leki towarzyszące, które mogą zakłócać interpretację danych.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A (luspatercept): 153</p> <p>Grupa B (placebo): 76</p>	<ul style="list-style-type: none"> o średni wzrost stężenia Hb o $\geq 1,0$ g/dl (w tyg. 1-24 i 1-48), o zmiany średniego stężenia Hb w czasie, o zmiana stężenia Hb w odniesieniu do wartości początkowych, • korzyść kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> o odsetek chorych z korzyścią kliniczną, o czas trwania korzyści klinicznej, • wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych, • wzrost liczby płytek krwi, • zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy, • zmniejszenie stosowania chelatacji żelaza, • czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń KKCz, • ocena bezpieczeństwa (zgony, progresja do AML, progresja do MDS wyższego ryzyka, częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN*) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała przeciwekowe, • farmakokinetyka i zależność ekspozycji od odpowiedzi na LUS, • biomarkery (np. nadroczyny TGF-β) związanych z parametrami skuteczności w obu ramionach leczenia, • mutacji stwierdzonych w MDS w obu ramionach leczenia, • wpływ terapii luspaterceptem na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w obu ramionach leczenia, • wpływ luspaterceptu na HRQoL (tj. QoL-E) w porównaniu z placebo
<p>*abstrakty oraz doniesienia konferencyjne: Fenaux 2018, Fenaux 2018a, Fenaux 2019, Fenaux 2019a, Fenaux 2019b, Fenaux 2020a, Fenaux 2020b, Garcia-Manero 2019, Garcia-Manero 2019a, Komrokji 2020, Komrokji 2020a, Komrokji 2020b, Mufti 2020, Mufti 2020a, NCT02631070, Oliva 2020, Platzbecker 2016, Platzbecker 2019, Platzbecker 2019a, Platzbecker 2020, Platzbecker 2020a, Platzbecker 2020b, Reblozyl EMA, Zeidan 2020, Zeidan 2020a.</p> <p>**po ocenie w 25 tyg. chorzy z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza) bez progresji choroby (wg IWG 2006) mogli kontynuować przyjmowanie luspaterceptu lub placebo (w ramach podwójnie ślepej próby), dopóki nie wystąpiło u nich niedopuszczalne działanie toksyczne lub progresja choroby, wycofali zgodę na udział w badaniu lub spełnili kryteria przerwania badania.</p> <p>***jeśli nowe przetoczenie zostanie uznane za konieczne po uznaniu pacjenta za niezależnego od przetoczenia, pacjenci mogą nadal otrzymywać luspatercept, dostosowując dawkę do 1,33 mg na kilogram, a następnie do 1,75 mg na kilogram.</p>			

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2.1 *AKL wnioskodawcy*, tabele 8 i 9 (str. 42-43), w rozdziale 4.2.3 *AKL wnioskodawcy*, tabela 12, *Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia*, (str. 45), w rozdziale 4.2.5 *AKL wnioskodawcy*, tabela 14, *Zestawienie punktów końcowych* (str. 48-49) oraz w *AKL wnioskodawcy*, w aneksie 13.4, tabela 59, *Spis badań włączonych* (str. 178-181).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawca ocenił przy użyciu metody zaproponowanej przez *Jadad i wsp. (Jadad 1996)* oraz narzędzia oceny ryzyka systematycznego *Cochrane Collaboration* dla randomizowanych badań klinicznych. Zgodnie ze skalą *Jadad* (arkusz oceny badania wg *Jadad* w *AKL wnioskodawcy*, zał. 13.1, str. 170) oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez wnioskodawcę badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością wg skali Jadad – uzyskało maksymalną ocenę 5 pkt.

W przypadku oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazano niskie ryzyko błędu w przypadku wszystkich domen: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane zaadresowane i selektywne raportowanie.

Agencja nie zgłasza uwag do przeprowadzonej oceny.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, przeprowadzonych przez wnioskodawcę przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 14. Ocena jakości włączonego badania pierwotnego wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
MEDALIST	2*	2*	1**	4	IIA

* opis randomizacji i zaślepienia w załączniku do badania MEDALIST (Fenaux 2020_supplement); ** przyczyny przerwania leczenia: data odcięcia 8 maja 2018 (Reblozyl EMA)/data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials), przyczyny przerwania badania: data odcięcia 8 maja 2018 (Reblozyl EMA). Więcej informacji w rozdziale 4.2.6 AKL wnioskodawcy (str. 50-54).

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Collaboration.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
MEDALIST	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie*	niskie**	niskie ryzyko

* w przypadku fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby;

** dotyczy wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa – dostępne są w różnych źródłach (publikacja, doniesienia konferencyjne, wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA).

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;

- o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu;
- o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Zgodnie z AKL Wnioskodawcy (rozdział 9, str.136-139):

„(...) W obu ramionach można było zastosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w połączeniu z badanym lekiem, jeśli jest to klinicznie wskazane zgodnie z oceną badacza. BSC obejmuje między innymi leczenie przetoczeniami, antybiotykoterapię, leczenie przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze oraz wsparcie żywieniowe w razie potrzeby. Najlepsze badanie wspomagające w badaniu MEDALIST wyklucza stosowanie ESA.

Zgodnie z protokołem przewidywany czas trwania badania wynosi ok. 5 lat: 2 lata rekrutacji, 1 dodatkowy rok fazy podwójnie zaślepionej, tj. leczenia LUS lub PLA i min 3 dodatkowe lata obserwacji po leczeniu. Chorzy włączani byli do badania w okresie od marca 2016 do czerwca 2017, w związku z czym badanie jeszcze nie zostało ukończone. Dostępna data publikacji badania dotyczy najwcześniejszej daty odcięcia wyników, tj. 8 maja 2018 r. Wyniki z późniejszych dat odcięcia (7 stycznia 2019 r. i 1 lipca 2019 r.) dostępne są na razie jedynie w postaci doniesień konferencyjnych lub na stronie ClinicalTrials.gov. Dla dostępnych dat odcięcia wyników podano medianę (i zakres) czasu leczenia LUS i PLA i niekoniecznie dotyczą tych samych punktów końcowych, co przedstawione w publikacji.

Niezależność od przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania a główne drugorzędowe punkty końcowe stanowiła niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48.

Zależność od przetoczeń jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cermak 2009, Harman 2016) i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie (Deschler 2006, Malcovati 2006). Co więcej, objawy choroby w MDS i konieczność przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek mają negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, która może zostać pogorszona w wyniku komplikacji związanych z przetoczeniami, w tym nadmiernej akumulacji żelaza (Oliva 2005, Szende 2009, Payne 2008).

Również stężenia hemoglobiny i ferrytyny, które oceniane są w badaniu, mają wpływ na przeżycie chorych na MDS (Kao 2008, Greenberg 2012, Pileggi 2017, Malcovati 2011, Malcovati 2006). Ponadto stężenie hemoglobiny jest dodatnio skorelowane z HRQoL, chociaż ta zależność nie jest liniowa (Sasha 2004).

Część wyników, w tym dla przeżycia całkowitego, czasu do progresji do AML oraz jakości życia nie jest dostępna w publikacji głównej, ale w raporcie EMA (Reblozyl EMA) lub na stronie ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials) albo w ramach doniesień konferencyjnych. Mediany przeżycia całkowitego i czasu do progresji do AML nie były możliwe do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. Należy jednakże zauważyć, że przeżycie całkowite miało zostać oceniane w okresie od momentu włączenia do badania do ≥ 3 lat od ostatniej dawki leku albo aż do zgonu pacjenta, utraty z obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu. Jakość życia zależna od zdrowia utrzymywała się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian).

Dla części punktów końcowych brak jest informacji umożliwiających określenie czy różnica między LUS a PLA jest istotna statystycznie, ale jest to niewielka liczba z ocenianych punktów końcowych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AKL Wnioskodawcy (rozdział 9, str.136-139):

„(...) Do dnia 21.04.2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination zidentyfikowano jedno randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo luspaterceptu z placebo w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim

prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN (badanie MEDALIST - 1 publikacja + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA), a więc w populacji zgodnej z wnioskowaną. Nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy. Brak opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż luspatercept jest nową molekułą (badanie MEDALIST opublikowano w New England Journal of Medicine 9-go stycznia 2020 roku a rejestracja w MDS: FDA 03.04.2020, EMA 25.06.2020)".

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

Agencja przeprowadziła obliczenia statystyczne przy pomocy Microsoft Excel. Wartości odmiennych wyników, otrzymanych przez Agencję podawano w tabelach pod wynikami z AKL wnioskodawcy. Większość różniących obliczeń nie zmieniała wnioskowania. W przypadku odsetka chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź wyniki otrzymane przez Agencję były odmienne, nieistotne statystycznie - zmiana wnioskowania: OR=2,11 [95% CI: 0,41; 10,87], p=0,374 oraz RD=0,14 [95% CI: -0,13; 0,42], p=0,305 dla odsetka chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz OR=0,48 [95% CI: 0,09; 2,45], p=0,374 oraz RD=-0,14 [95% CI: -0,42; 0,13], p=0,305 dla chorych, którzy utracili odpowiedź. Także w przypadku uśrednionego wyniku z tyg. 33-48, µg/l, dotyczącego zmiany stężenia ferrytyny (data odcięcia: 8 maja 2018 r. oraz 1 lipca 2019 r.) wynik otrzymany przez Agencję był odmienny, nieistotny statystycznie - zmiana wnioskowania: MD=-319,4 [95% CI: -684,77; 45,97], p=0,087 (AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.10.1, tab. 41, str. 101). Kolejne błędne wyniki, wpływające na zmianę wnioskowania zidentyfikowane przez Agencję to obliczenia statystyczne dotyczące ZN prowadzących do redukcji dawki. Wynik otrzymany przez Agencję był odmienny, istotny statystycznie – zmiana wnioskowania: OR=4,72 [95% CI: 1,15;19,37], p=0,031 (AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.1.2.2, tab. 50, str. 117). Błąd ten wynikał z nieprawidłowego wykorzystania metody Mantel-Haenszela przez wnioskodawcę zamiast metody Peto.

Kolejnym ograniczeniem zidentyfikowanym przez Agencję był sposób przedstawienia wyników badań, uniemożliwiający jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. W analizach zidentyfikowano odwołania do publikacji „Mufti 2020” oraz „Platzbecker 2020”, których nie wymieniono w piśmiennictwie. W AKL wnioskodawcy wśród badań włączonych do przeglądu znajdują się dwie publikacje z 2020 r., w których głównym autorem jest Mufti oraz trzy publikacje z 2020 r., w których głównym autorem jest Platzbecker (AKL wnioskodawcy, rozdz. 13.4, tab. 59, str. 178-181). Agencja nie odnalazła wyników, dotyczących korzyści klinicznej, przytoczonych przez wnioskodawcę (dla daty odcięcia: 8 maja 2018) w żadnej z trzech publikacji z 2020 r., w której głównym autorem jest Platzbecker. Ponadto wnioskodawca przy opisie wyników odniósł się do publikacji „Fenaux 2019”, której nie zaliczył do badań włączonych do przeglądu (AKL wnioskodawcy, rozdz. 13.4, tab. 59, str. 178-181) oraz Agencja nie odnalazła w niej wyników przytoczonych przez wnioskodawcę (AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1, tab. 19, str. 56-61).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności leczenia luspaterceptem w odniesieniu do placebo na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego MEDALIST. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy (str. 55-104). Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maja 2018 (mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 stycznia 2019 (mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipca 2019 (mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [] tyg. w LUS i 24,0 [] tyg. w PLA).

Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności to odpowiedź na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) zdefiniowanej, jako brak KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24. Z kolei niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 to główne drugorzędowe punkty końcowe badania MEDALIST.

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r.

W badaniu obserwowano:

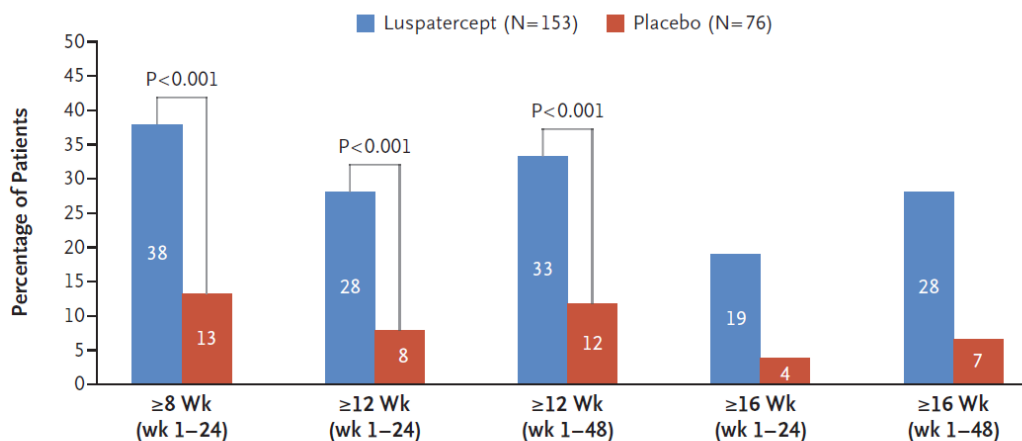
- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz zdefiniowanej jako brak przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8].
- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (główne drugorzędowe punkty końcowe) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10]).
- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 19% vs 4%, OR=5,69 [95%CI: 1,67; 19,34], p=0,005, RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p<0,0001, NNT=7 [95%CI: 5; 14] oraz 28% vs 7%, OR=5,55 [95%CI: 2,10; 14,69], p=0,0006, RD=0,22 [95%CI: 0,12; 0,31], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 4; 9]).
- istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź (odpowiednio 34% vs 20%, OR=5,56 [95%CI: 1,27; 24,47], p=0,02, RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,17], p=0,001, NNT=10 [95%CI: 6; 26] oraz 66% vs 80%, OR=2,81 [95%CI: 1,24; 6,37], p=0,01, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,24], p=0,004, NNT=7 [95%CI: 5; 22]).

W przypadku odsetka chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź wyniki otrzymane przez Agencję były odmienne, nieistotnie statystycznie - zmiana wnioskowania: OR=2,11 [95% CI: 0,41; 10,87], p = 0,374 oraz RD=0,14 [95% CI: -0,13; 0,42], p=0,305 dla odsetka chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz OR=0,48 [95% CI: 0,09; 2,45], p=0,374 oraz RD=-0,14 [95% CI: -0,42; 0,13], p=0,305 dla chorych, którzy utracili odpowiedź.

Tabela 16. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) (Fenaux 2020).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]***	P***	RD [95%CI]***	P***	NNT [95%CI]
RBC-TI ≥8 tyg. (tyg. 1-24)	58 (38) / 10 (13)	153 / 76	4,03 [1,92; 8,45]	0,0002	0,25 [0,14; 0,36]	<0,00001	5 [3; 8]
RBC-TI ≥12 tyg. (tyg. 1-24)	43 (28) / 6 (8)	153 / 76	4,56 [1,84; 11,28]	0,001	0,20 [0,11; 0,30]	<0,0001	5 [4; 10]
RBC-TI ≥12 tyg. (tyg. 1-48)	51 (33) / 9 (12)	153 / 76	3,72 [1,72; 8,06]	0,0009	0,21 [0,11; 0,32]	<0,0001	5 [4; 10]
RBC-TI ≥16 tyg. (tyg. 1-24)	29 (19) / 3 (4)	153 / 76	5,69 [1,67; 19,34]	0,005	0,15 [0,07; 0,23]	<0,0001	7 [5; 14]
RBC-TI ≥16 tyg. (tyg. 1-48)	43 (28) / 5 (7)	153 / 76	5,55 [2,10; 14,69]	0,0006	0,22 [0,12; 0,31]	<0,00001	5 [4; 9]
odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią*	20 (34) / 2 (20)	58 / 10	Wynik z AK wnioskodawcy: 5,56 [1,27; 24,47]	0,02	Wynik z AK wnioskodawcy: 0,10 [0,04; 0,17]	0,001	10 [6; 26]
			Wynik otrzymany przez Agencję: 2,11 [0,41; 10,87]***	0,374***	Wynik otrzymany przez Agencję: 0,14 [-0,13; 0,42]***	0,305***	
odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź**	38 (66) / 8 (80)	58 / 10	Wynik z AK wnioskodawcy: 2,81 [1,24; 6,37]	0,01	Wynik z AK wnioskodawcy: 0,14 [0,05; 0,24]	0,004	7 [5; 22]
			Wynik otrzymany przez Agencję: 0,48 [0,09; 2,45]***	0,374***	Wynik otrzymany przez Agencję: -0,14 [-0,42; 0,13]***	0,305***	

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]***	P***	RD [95%CI]***	P***	NNT [95%CI]
* chorzy cenzorowani - pacjenci, którzy w momencie analizy zachowali niezależność od przetoczeń KKCz, cenzorowano; dane wewnętrzne wnioskodawcy (MEDALIST CSR).							
** pacjenci, którzy utracili odpowiedź, to chorzy, którzy otrzymali przetoczenie KKCz po okresie niezależności od przetoczeń KKCz; dane wewnętrzne wnioskodawcy: (MEDALIST CSR).							
*** obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel)							
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmującej badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmującej komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RBC - krwinki czerwone (ang. red blood cells); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); TI - niezależność od przetoczeń (ang. transfusion independent).							



No. of Patients with Response (% [95% CI])

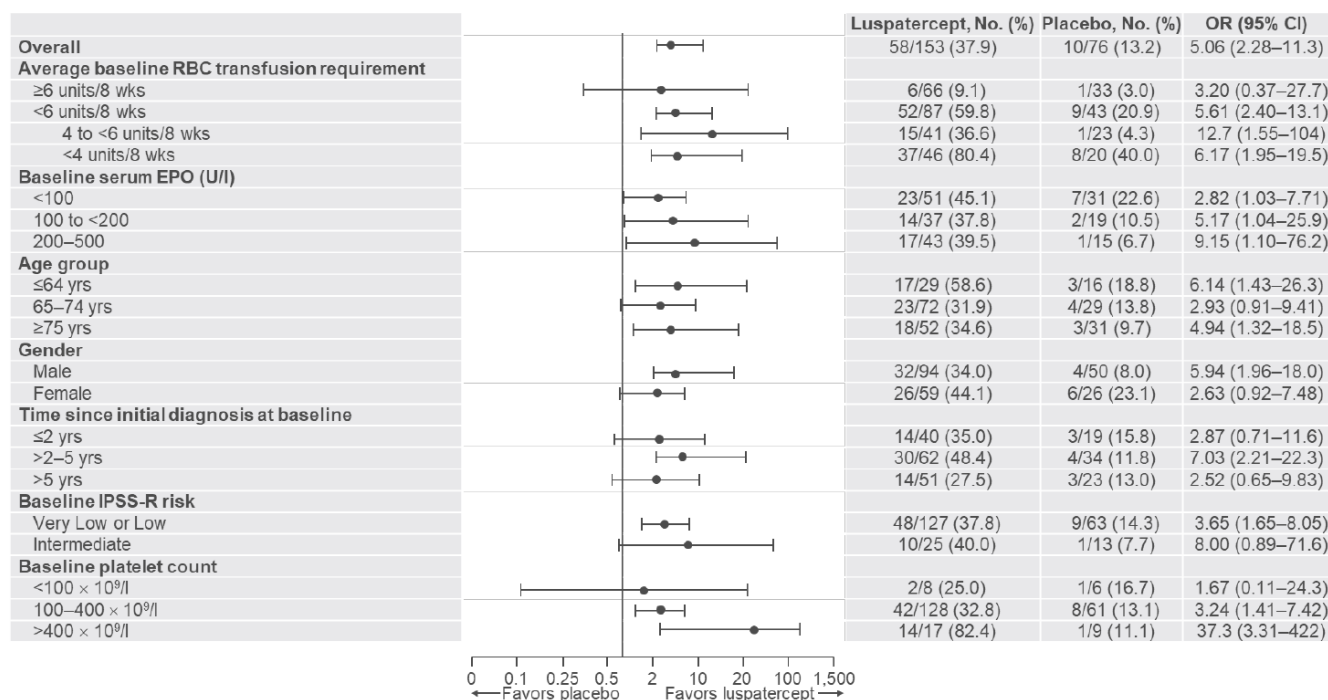
Luspatercept	58 (38 [30-46])	43 (28 [21-36])	51 (33 [26-41])	29 (19 [13-26])	43 (28 [21-36])
Placebo	10 (13 [6-23])	6 (8 [3-16])	9 (12 [6-21])	3 (4 [1-11])	5 (7 [2-15])

Rysunek 1. Niezależność od przetoczeń KKCz (odsetki chorych) (Fenax 2020).

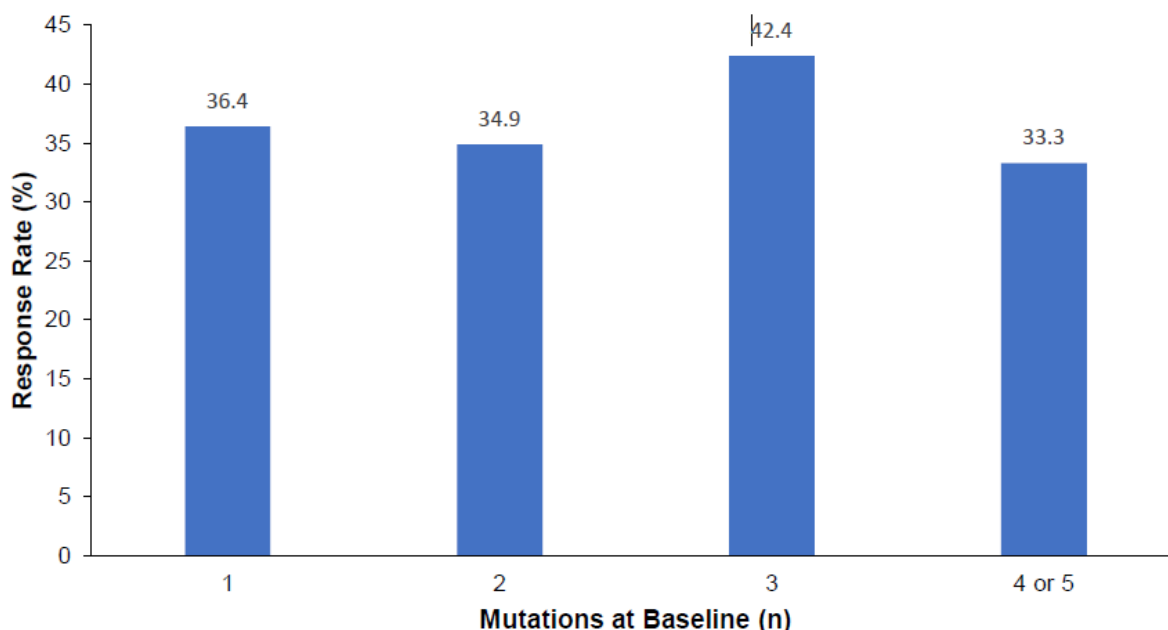
i. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego PK

Wyniki dla niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 w podgrupach chorych z różną charakterystyką początkową (rysunek 2) wskazują na korzyść kliniczną (w przeważającej części przypadków istotną statystycznie) luspaterceptu niezależnie od subpopulacji.

Ponadto wykazano, że odsetki pacjentów z odpowiedzią (dotyczy pierwszorzędnego punktu końcowego) były podobne niezależnie od obciążenia allelicznego SF3B1 i liczby całkowitej podstawowych mutacji somatycznych. W grupie luspaterceptu niezależność od przetoczeń przez 8 tygodni lub dłużej w tyg. 1-24 obserwowano odpowiednio u 36%, 35%, 42% i 33% pacjentów, którzy mieli jedną mutację wyjściową, dwie mutacje, trzy mutacje oraz cztery lub pięć mutacji – patrz rysunek 3.



Rysunek 2. Niezależność od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. (tyg. 1-24) w podgrupach chorych z różną charakterystyką początkową (Fenaux 2020).



Rysunek 3. Odsetek odpowiedzi w zależności od wyjściowej liczby mutacji u pacjentów otrzymujących luspatercept, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy (Fenaux 2020).

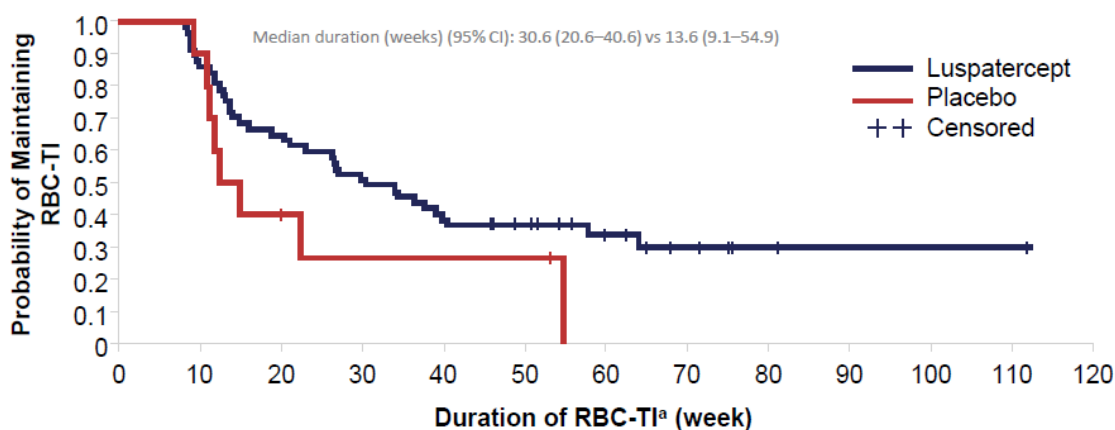
ii. Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 8 maja 2018 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (u pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy) w tyg. 1-24 wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo (rysunek 4). Ponadto odpowiedź u 22 pacjentów (14%) w grupie luspaterceptu (niezależność od przetoczeń KKCz przez ≥ 8 tygodni, przy kryterium spełnianym w tygodniach od 1 do 24) utrzymała się przez 1 rok (Fenaux 2020).

Tabela 17. Długość trwania najdłuższej odpowiedzi (Fenaux 2020).

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	p
długość trwania najdłuższej odpowiedzi* w tyg. 1-24	153 / 76	30,6 [20,6; 40,6]	13,6 [9,1; 54,9]	bd	bd

* czas trwania najdłuższego pojedynczego epizodu niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych ≥ 8 tygodni u osób z odpowiedzią wg pierwszorzędnego PK (tj. z TI ≥ 8 tyg. w tyg. 1-24).
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - hazard względny (ang. hazard ratio) Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; p - poziom istotności statystycznej.



Number of patients												
Luspatercept	58	49	37	29	22	18	10	6	3	2	1	0
Placebo	10	9	3	2	2	2	0					

Rysunek 4. Czas trwania odpowiedzi tj niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI) u osób odpowiadających na pierwszorzędną punkt końcowy (Fenaux 2018a).

b. Data odcięcia 7 stycznia 2019 r.

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 stycznia 2019) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (47% vs 16%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,74 [95%CI: 2,37; 9,48], $p < 0,0001$, RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,43], $p < 0,00001$, NNT=4 [95%CI: 3; 6].

Tabela 18. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) (Fenaux 2019).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
RBC-TI ≥ 8 tyg. (jakiegokolwiek okres badania)	72 (47) / 12 (16)	153 / 76	4,74 [2,37; 9,48]	<0,0001	0,31 [0,20; 0,43]	<0,00001	4 [3; 6]

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

i. Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 7 stycznia 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (≥ 8 tyg. w tygodniach 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6–50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9–NE] tygodnia w grupie placebo.

Tabela 19. Długość trwania najdłuższej odpowiedzi (Fenaux 2019).

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	p
długość trwania najdłuższej odpowiedzi* w tyg. 1-48	153 / 76	30,6 [20,6; 50,9]	18,6 [10,9; NE]	bd	bd

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	p
* mediana czasu trwania najdłuższego okresu niezależności od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w tygodniach 1-48. Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - hazard względny (ang. hazard ratio) Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; p - poziom istotności statystycznej.					

c. Data odcięcia 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipca 2019) obserwowano:

- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8].
- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (główne drugorzędowe punkty końcowe) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10]).
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych z niezależnością od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tyg. 1-48 oraz w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 45% vs 16% i 48% vs 16%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,38 [95%CI: 2,19; 8,77], p<0,0001, RD=0,29 [95%CI: 0,18; 0,41], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz OR=4,87 [95%CI: 2,43; 9,74], p<0,00001, RD=0,32 [95%CI: 0,21; 0,43], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 5].
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmniejszeniem obciążenia przetoczeniami KKCz o ≥50% przez ≥24 tyg. (50% vs 14%): OR=5,99 [95%CI: 2,93; 12,22], p<0,00001, RD=0,36 [95%CI: 0,25; 0,47], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 5].
- istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (-3,0 j. vs 0,4 j., MD=-3,40 [-95%CI: 4,77; -2,03], p<0,00001). Średnia zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48 wyniosła -4,9 w grupie LUS (brak danych w grupie PLA).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipca 2019) w tygodniach 1–24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA, a ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami w tygodniach 1-24 dla luspaterceptu w porównaniu z placebo wyniosło 0,699 [95%CI 0,597; 0,819], p<0,0001. Średnia liczba (średnia LS) przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 wyniosła 22,89 (23,28) w grupie LUS vs 35,98 (35,20) w grupie PLA (LSMD=-11,92 [95%CI: -15,55; -8,28], p<0,0001). Średnia liczba (średnia LS) przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni wyniosła 12,95 (13,14) w grupie LUS vs 19,54 (19,15) w grupie PLA (LSMD=-6,00 [95%CI: -8,16; -3,85], p<0,0001) (Komrokji 2020b).

Tabela 20. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz (Komrokji 2020b, Mufti 2020, NCT02631070)**

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
RBC-TI ≥8 tyg. (tyg. 1-24), (NCT02631070).*	58 (38) / 10 (13)	153 / 76	4,03 [1,92; 8,45]	0,0002	0,25 [0,14; 0,36]	<0,00001	5 [3; 8]
RBC-TI ≥8 tyg. (tyg. 1-48), (NCT02631070).*	69 (45) / 12 (16)	153 / 76	4,38 [2,19; 8,77]	<0,0001	0,29 [0,18; 0,41]	<0,00001	4 [3; 6]
RBC-TI ≥8 tyg. (jakikolwiek okres badania), (Mufti 2020).	73 (48) / 12 (16)	153 / 76	4,87 [2,43; 9,74]	<0,0000 1	0,32 [0,21; 0,43]	<0,00001	4 [3; 5]
RBC-TI ≥12 tyg. (tyg. 1-24), (NCT02631070).*	43 (28) / 6 (8)	153 / 76	4,56 [1,84; 11,28]	0,001	0,20 [0,11; 0,30]	<0,0001	5 [4; 10]
RBC-TI ≥12 tyg. (tyg. 1-48), (NCT02631070).*	51 (33) / 9 (12)	153 / 76	3,72 [1,72; 8,06]	0,0009	0,21 [0,11; 0,32]	<0,0001	5 [4; 10]
zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o ≥50%	77 (50) / 11 (14)	153 / 76	5,99 [2,93; 12,22]	<0,0000 1	0,36 [0,25; 0,47]	<0,00001	3 [3; 5]

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
przez ≥24 tyg. (Komrokji 2020b).							
<p>* brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.;</p> <p>** w tygodniach 1–24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA; ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami w tygodniach 1-24 dla luspaterceptu w porównaniu z placebo wyniosło 0,699 [95% CI 0,597; 0,819]; p<0,0001; średnia liczba (średnia LS) przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 wyniosła 22,89 (23,28) w LUS vs 35,98 (35,20) w PLA (LSMD -11,92 [95% CI: -15,55; -8,28]; p<0,0001); średnia liczba (średnia LS) przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni wyniosła 12,95 (13,14) w LUS vs 19,54 (19,15) w PLA (LSMD -6,00 [95%CI: -8,16; -3,85]; p<0,0001);</p> <p>Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).</p>							

Tabela 21. Zmiana liczby przetaczanych jednostek KKCz w odniesieniu do wartości początkowych (Komrokji 2020b).

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS średnia (SD)	PLA średnia (SD)	MD [95% CI]**	p**
zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24	148 / 74	-3,0 (5,68*)	0,4 (4,45*)	Wynik z AK wnioskodawcy: -3,40 [-4,77; -2,03]	<0,00001
				Wynik otrzymany przez Agencję: -3,4 [-4,88; -1,92]**	p<0,001
zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48	89 / 16	-4,9 (6,32*)	bd	bd	bd
<p>* oszacowano w oparciu o 95%CI i założenie rozkładu normalnego.</p> <p>** obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel), brak wpływu na zmianę wnioskowania</p> <p>Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); bd – brak danych; LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); p - poziom istotności statystycznej; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).</p>					

ii. Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-24 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w tyg. 1-24) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspaterceptu i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo, a mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-48 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w tyg. 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6–50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9–NE] tygodnia w grupie placebo (NCT02631070).

Mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipca 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w całym okresie badania) wyniosła 79,9 [95%CI: 53,7; 112,3] tyg. w grupie LUS i 21,0 [95%CI: 10,9; NE] tyg. w grupie PLA, HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149], p=ns (Fenaux 2019a).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 mediana czasu trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o ≥50% wyniosła 131,6 tyg. w grupie luspaterceptu, a w grupie placebo była niemożliwa do oszacowania z powodu zbyt wielu pacjentów przerywających leczenie (Komrokji 2020b).

Tabela 22. Długość trwania odpowiedzi (NCT02631070, Fenaux 2019a, Komrokji 2020b).

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	p
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-24, tyg. (95%CI), (NCT02631070)	58 / 10	30,6 [20,6–40,6]	13,6 [9,1–54,9]	0,446 [0,196; 1,013]	ns

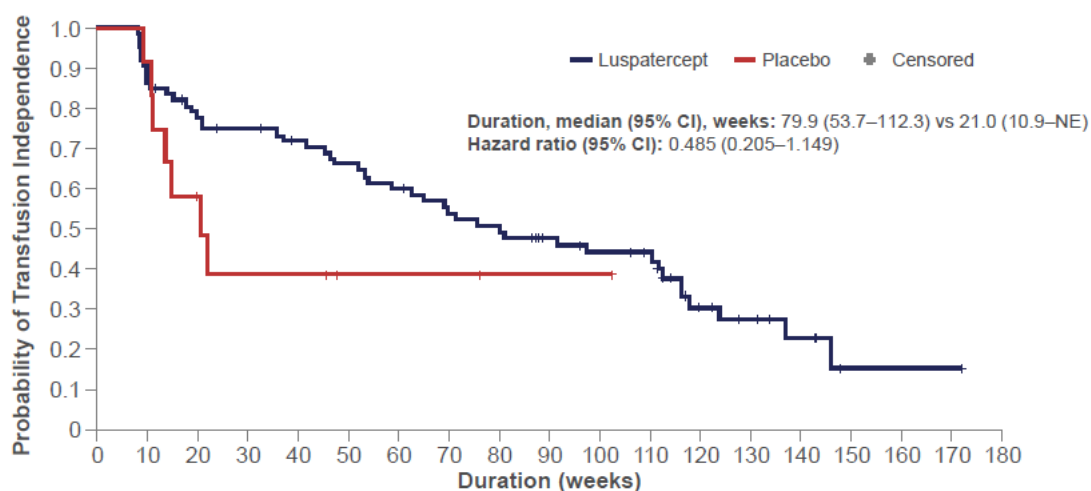
Punkt końcowy	Ni / Nk	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	p
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-48, tyg. (95%CI) (NCT02631070)	69 / 12	30,6 [20,6–50,9]	18,6 [10,9–NE]	0,784 [0,362; 1,699]	ns
łączny czas trwania RBC-TI \geq 8 tyg. (jakiegokolwiek okresu badania)** (Fenaux 2019a)	153 / 76	79,9 [53,7; 112,3]	21,0 [10,9; NE]	0,485 [0,205; 1,149]	ns
długość trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o \geq 50%* (Komrokji 2020b).	153 / 76	131,6	NE**	bd	bd

* nie podano jakiego okresu dotyczy;

** nie do oszacowania ze względu na pacjentów przerywających leczenie;

*** dotyczy chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI) \geq 8 tyg. w całym okresie badania.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); bd – brak danych; HR - hazard względny (ang. hazard ratio); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; ns – nieistotny statystycznie; p - poziom istotności statystycznej.



Number of patients^b

Luspatercept	73	63	55	52	48	44	40	35	32	27	24	22	11	8	5	1	1	1
Placebo	12	11	7	4	4	2	2	2	1	1	1							

^a łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tyg. zdefiniowano jako sumę wszystkich czasów trwania niezależności od przetoczeń KKCz u pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni podczas całego okresu leczenia; ^b w populacji ITT; pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź, cenzurowano.

Rysunek 5. Łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tyg. u osób, którzy odpowiedzieli na leczenie (Fenaux 2019a).

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. W momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. (EMA Reblozyl AR) żyło jeszcze 141 [92%] chorych w ramieniu LUS i 67 [88%] w ramieniu PLA, tj. wystąpiło odpowiednio 12 i 9 zgonów, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,763 [95%CI: 0,318; 1,829], p=ns (brak istotności statystycznej, ang. non-significant). W momencie daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. (NCT02631070), mediana czasu obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla luspaterceptu i 26,1 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,754 [95%CI: 0,413; 1,375], p=ns.

Czas do progresji do AML

Mediana czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. W momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. (EMA Reblozyl AR) chorych bez progresji było jeszcze 150 [98%] w ramieniu LUS i 75 [99%] w ramieniu PLA, tj. progresję do AML miało odpowiednio 3 i 1 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=1,573 [95%CI: 0,163; 15,192], p=ns.

Jakość życia

Wpływ luspaterceptu w porównaniu z placebo na jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. health related quality of life, HRQoL) oceniano jako drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe w badaniu MEDALIST. W analizie pierwotnej średnia zmiana od wizyty początkowej do tygodnia 25 w podstawowym kwestionariuszu jakości życia

Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer), wersja 3.0 (EORTC QLQ-C30) oraz w ocenie jakości życia (ang. quality of life, QoL) w kwestionariuszu MDS (QOL-E) określono za pomocą analizy powtarzanych pomiarów z efektami mieszanymi (ang. mixed-effects repeated measures analysis) (Oliva 2020).

Zgodnie z badaniem MEDALIST klinicznie znacząca zmiana została zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w stosunku do wartości wyjściowej dla wszystkich domen EORTC QLQ-C30 i $\geq 0,5$ odchylenia standardowego wyjściowego wyniku w domenie dla wszystkich domen QOL-E. Różnice między luspaterceptem a placebo uznawano za istotne klinicznie, jeśli zmiana w stosunku do wartości wyjściowej między ramionami leczenia przekraczała próg dla klinicznie znaczącej różnicy (Oliva 2020).

W analizie dodatkowej oszacowano wpływ uzależnienia od transfuzji i ogólnych skutków ubocznych na życie codzienne zgłaszane przez pacjentów za pomocą narzędzia QOL-E (Oliva 2020).

Populacja podlegająca ocenie HRQoL, składała się z pacjentów z ≥ 1 wynikiem HRQoL po wizycie początkowej - była niższa od liczby pacjentów randomizowanych i liczyła 149 pacjentów w ramieniu luspaterceptu i 76 pacjentów w ramieniu placebo (Oliva 2020).

Wskaźniki wypełnienia (ang. compliance rates) kwestionariusza wśród pacjentów pozostających na leczeniu były podobne w grupach leczonych luspaterceptem i placebo w tygodniu 25 (EORTC QLQ-C30, 88,2% vs 79,4% i QOL-E, 72,5% vs 69,7%) (Oliva 2020).

Wyjściowo pacjenci MEDALIST mieli klinicznie istotnie gorszą HRQoL w porównaniu z populacją ogólną w 5 z 15 domen EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność (Oliva 2020).

b. Data odcięcia 8 maja 2018 r. (Oliva 2020)

Średnie wyniki we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 były porównywalne na początku między grupami LUS i PLA. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wartości początkowych dla obu grup we wszystkich głównych domenach będących przedmiotem oceny w 24-tygodniowej fazie leczenia. Rozkłady obserwowanych zmian w 5 głównych domenach (zmęczenie, duszność, ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne) oraz zaplanowane wizyty w 24-tygodniowej fazie leczenia wykazały, że HRQoL utrzymywał się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian) (EMA Reblozyl AR). Do tygodnia 25. nie było klinicznie znaczącej różnicy w stosunku do wartości wyjściowej pomiędzy i w obrębie ramion luspaterceptu i placebo we wszystkich domenach nie tylko EORTC QLQ-C30 (ogólny stan zdrowia patrz wykres poniżej część A), ale i QOL-E.

Większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami (patrz wykres poniżej część B): 39% vs 22%, OR=2,29 [95%CI: 1,06; 4,97], p=0,04, RD=0,17 [95%CI: 0,03; 0,32], p=0,02, NNT=6 [95%CI: 4; 40] (wynik istotny statystycznie), a mniejszy odsetek pogorszenie: 12% vs 22%, OR=0,51 [95%CI: 0,21; 1,23], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns, NNT=na (wynik nieistotny statystycznie).

Wpływ skutków ubocznych leczenia na pacjentów był porównywalny między luspaterceptem a placebo.

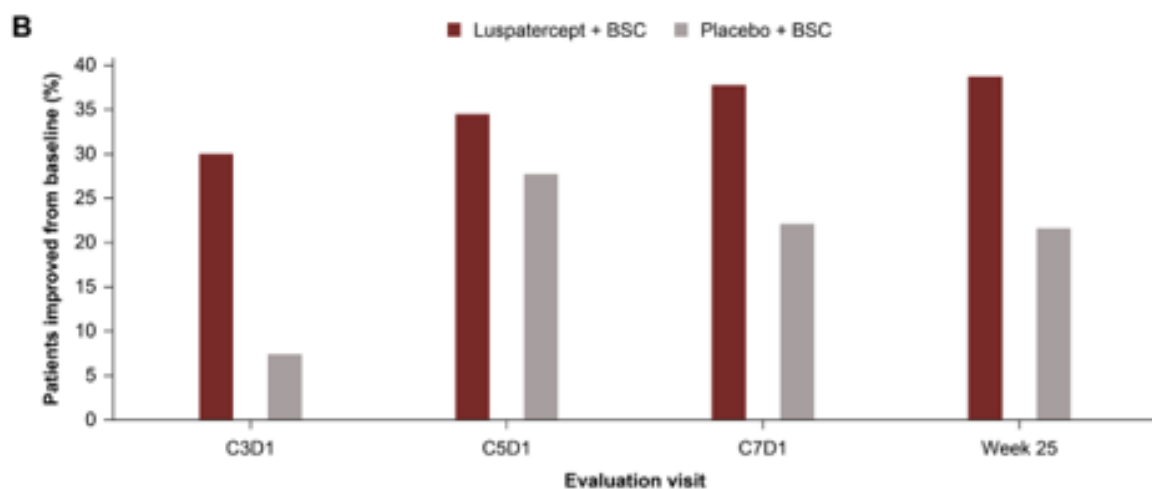
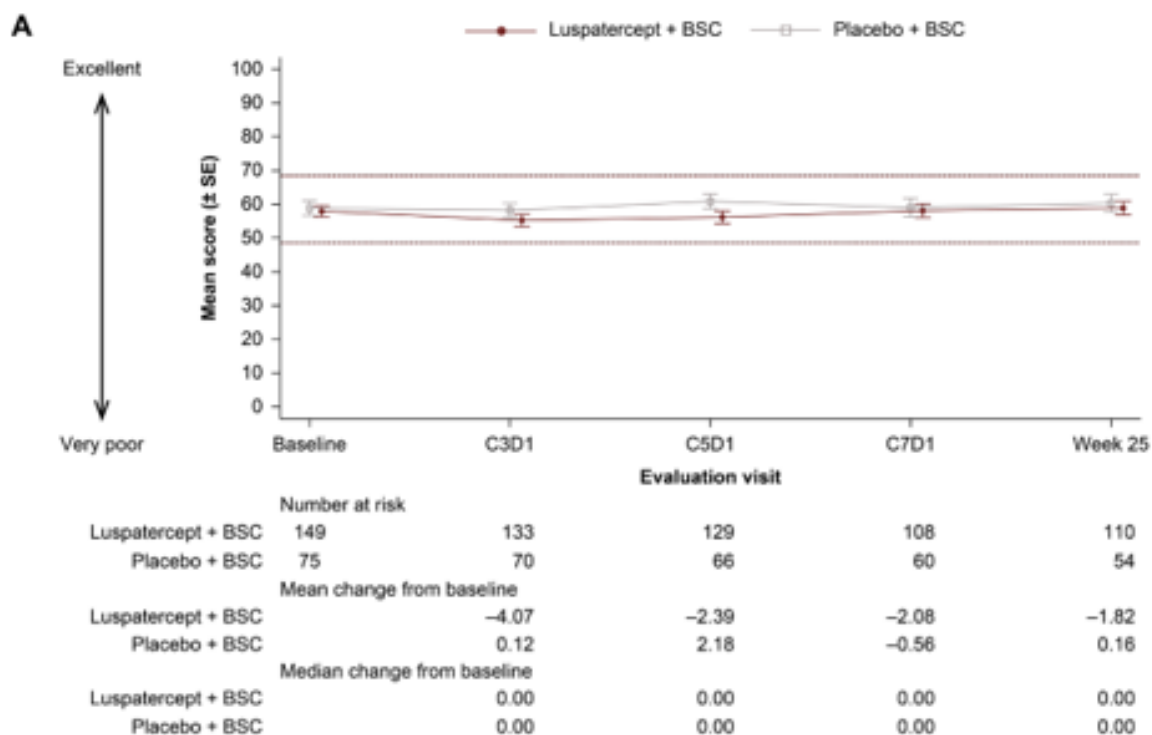
Podsumowując, luspatercept zmniejszył obciążenie przetoczeniami KKCz i wpływ przetoczeń na codzienne życie pacjentów, przy jednoczesnym zachowaniu innych aspektów HRQoL od punktu wyjściowego do tygodnia 25. w badaniu MEDALIST.

Tabela 23. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E) (Oliva 2020).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k *	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
poprawa codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami wg QOL-E, n/N (%)	41 (39) / 11 (22)	106 / 51	2,29 [1,06; 4,97]	0,04	0,17 [0,03; 0,32]	0,02	6 [4; 40]
pogorszenie codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami wg QOL-E, n/N (%)	13 (12) / 11 (22)	106 / 51	0,51 [0,21; 1,23]	ns	-0,09 [-0,22; 0,04]	ns	na

* brak danych odnośnie daty odcięcia dla jakiegokolwiek punktu końcowego w danym abstrakcie – założono, że dotyczy najkrótszego, opublikowanego w postaci pełnotekstowej, okresu obserwacji.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).



	C3D1		C5D1		C7D1		Week 25	
	Luspatercept	Placebo	Luspatercept	Placebo	Luspatercept	Placebo	Luspatercept	Placebo
N	127	68	122	65	106	59	106	51
Improved, %	30	7	34	28	38	22	39	22
Stable, %	59	74	49	52	47	59	49	57
Worsening 1, %	9	13	15	17	14	17	10	20
Worsening 2, %	2	6	2	3	1	2	2	2

BSC – najlepsza opieka wspomagająca; C3D1 – cykl 3 dzień 1; C5D1 – cykl 5 dzień 1; C7D1 – cykl 7 dzień 1; SE – błąd standardowy (ang. standard error). * pytanie: Jaki czynnik związany z chorobą przeszkadza w Twoim codziennym życiu? A. Bycie zależnym od przetoczeń – odpowiedzi: Nie, w ogóle; Trochę; Tak, mocno.

Rysunek 6. Ogólny stan zdrowia w czasie wg EORTC QLQ-C30 (część A) oraz wpływ obciążenia przetoczeniami na QOL-E* (Oliva 2020).

c. Data odcięcia 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST u pacjentów w grupie luspaterceptu średnia ocena globalna jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w tyg. 25 i na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych była mniejsza w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo, ale wynik nie był istotny statystycznie, odpowiednio: -1,8 vs +0,5 pkt, MD=-2,30 [95%CI: -8,73, 4,13], p=ns oraz -12,0 vs -3,4 pkt, MD=-8,60 [95%CI: -18,87, 1,67], p=0,10).

Tabela 24. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 (NCT02631070)*.

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, średnia LS (SD)	PLA, średnia LS (SD)	MD [95% CI]**	p
średnia zmiana w tyg. 25 w odniesieniu do wartości początkowych (ocena globalna)	111 / 53	-1,8 (21,66)	0,5 (18,59)	Wynik z AK wnioskodawcy: -2,30 [-8,73, 4,13]	ns
				Wynik otrzymany przez Agencję: -2,3 [-9,08; 4,48]**	
średnia zmiana na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych (ocena globalna)	46 / 27	-12,0 (25,86)	-3,4 (18,67)	Wynik z AK wnioskodawcy: -8,60 [-18,87, 1,67]	0,10
				Wynik otrzymany przez Agencję: -8,6 [-19,76; 2,56]**	

* populacja podlegająca ocenie obejmowała wszystkich uczestników populacji ITT, którzy ukończyli ocenę EORTC QLQ-C30 na początku badania i co najmniej na 1 wizycie po rozpoczęciu badania (całkowita liczebność populacji, u której oceniono jakość życia wyniosła 149 w LUS i 76 w PLA), brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.

** obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel), brak wpływu na zmianę wnioskowania

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); na - nie dotyczy (ang. not applicable); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); p - poziom istotności statystycznej; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Odpowiedź erytroidalna (HI-E)

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r.

W badaniu MEDALIST w tyg. 1-24 obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:

- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 53% vs 12%, OR=8,38 [95%CI: 3,90; 17,99], p<0,00001, RD=0,41 [95%CI: 0,30; 0,52], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4];
- ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o ≥4 j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym ≥4 j./8 tyg.): 49% vs 14%, OR=5,67 [95%CI: 2,45; 13,13], p<0,0001, RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,47], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 5];
- ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥1,5 g/dl (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym <4 j./8 tyg.): 63% vs 5%, OR=32,41 [95%CI: 3,98; 264,18], p=0,001, RD=0,58 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,00001, NNT=2 [95%CI: 2; 3].

W badaniu MEDALIST w tyg. 1-48 obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:

- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 [95%CI: 3,51; 13,64], p<0,00001, RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53], p=0,0001, NNT=3 [95%CI: 2; 4];
- ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o ≥4 j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym ≥4 j./8 tyg.): 54% vs 21%, OR=4,34 [95%CI: 2,06; 9,12], p<0,0001, RD=0,33 [95%CI: 0,18; 0,47], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 5];
- ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥1,5 g/dl (dotyczy chorych zbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym <4 j./8 tyg.): 70% vs 5%, OR=43,43 [95%CI: 5,28; 357,02], p=0,0005, RD=0,65 [95%CI: 0,48; 0,81], p<0,00001, NNT=2 [95%CI: 2; 3].

Tabela 25. Odpowiedź erytroidalna (HI-E) (Fenaux 2020).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-24*							
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	81 (53) / 9 (12)	153 / 76	8,38 [3,90; 17,99]	<0,0000 1	0,41 [0,30; 0,52]	<0,0000 1	3 [2; 4]
zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o ≥ 4 j. na 8 tyg.**	52 (49) / 8 (14)	107 / 56	5,67 [2,45; 13,13]	<0,0001	0,34 [0,21; 0,47]	<0,0000 1	3 [3; 5]
średni wzrost stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl***	29 (63) / 1 (5)	46 / 20	32,41 [3,98; 264,18]	0,001	0,58 [0,41; 0,75]	<0,0000 1	2 [2; 3]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-48*							
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	90 (59) / 13 (17)	153 / 76	6,92 [3,51; 13,64]	<0,0000 1	0,42 [0,30; 0,53]	<0,0000 1	3 [2; 4]
zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o ≥ 4 j. na 8 tyg.**	58 (54) / 12 (21)	107 / 56	4,34 [2,06; 9,12]	0,0001	0,33 [0,18; 0,47]	<0,0000 1	4 [3; 6]
średni wzrost stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl***	32 (70) / 1 (5)	46 / 20	43,43 [5,28; 357,02]	0,0005	0,65 [0,48; 0,81]	<0,0000 1	2 [2; 3]

* odpowiedź erytroidalna wg kryteriów IWG 2006 (utrzymująca się min 8 tyg.): u pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami KKCz ≥ 4 j./8 tyg. zmniejszenie przetoczeń KKCz o ≥ 4 j./8 tyg., a u pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami KKCz < 4 j./8 tyg. średni wzrost hemoglobiny o co najmniej 1,5 g/dl;

** analiza została oparta na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym ≥ 4 j./8 tyg.;

*** analiza została oparta na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym < 4 j./8 tyg.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

b. Data odcięcia 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST w tyg. 1-24 obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych (Fenaux 2020):

- z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo: 30% vs 8%, OR=5,12 [95%CI: 1,91; 13,76], p=0,001, RD=0,22 [95%CI: 0,12; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 9];
- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 53% vs 12%, OR=8,38 [95%CI: 3,90; 17,99], p<0,00001, RD=0,41 [95%CI: 0,30; 0,52], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4].

W badaniu MEDALIST w tyg. 1-48 obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych (Komrokji 2019b):

- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 [95%CI: 3,51; 13,64], p<0,00001, RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53], p=0,0001, NNT=3 [95%CI: 2; 4].

Tabela 26. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (Komrokji 2020b, NCT02631070**) oraz 1-48 (NCT02631070**) (HI-E) .

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-24							
odsetek chorych z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018* (Komrokji 2020b)	38 (30) / 5 (8)	127 / 65	5,12 [1,91; 13,76]	0,001	0,22 [0,12; 0,32]	<0,0001	5 [4; 9]
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną (NCT02631070)	81 (53) / 9 (12)	153/76	8,38 [3,90; 17,99]	<0,0000 1	0,41 [0,30; 0,52]	<0,0000 1	3 [2; 4]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-48							
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	90 (59) / 13 (17)	153/76	6,92 [3,51; 13,64]	<0,0000 1	0,42 [0,30; 0,53]	<0,0000 1	3 [2; 4]

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<p>* wg IWG 2018 większa odpowiedź erytroidalna dotyczy chorych z wysoki zapotrzebowaniem na przetoczenia KKCz i odpowiada niezależności od przetoczeń KKCz, zdefiniowanej przez brak jakichkolwiek przetoczeń KKCz w okresie minimum 8 tygodni w okresie obserwacji 16-24 tygodni w porównaniu z 16 tygodniami przed leczeniem (IWG 2018).</p> <p>** brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.</p> <p>Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).</p>							

Odpowiedź granulocytowa (HI-N)

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r. i 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST (dla obu ww. dat odcięcia) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% vs 0%, OR=3,89 [95%CI: 0,17; 90,00], p=ns, RD=0,13 [95%CI: -0,08; 0,35], p=ns, NNT=na oraz 20% vs 10%, OR=2,25 [95%CI: 0,20; 25,37], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,17; 0,37], p=ns, NNT=na).

Tabela 27. Odpowiedź granulocytowa (HI-N) (Garcia-Manero 2019, Garcia-Manero 2019a, Mufti 2020, NCT02631070**).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź granulocytowa (HI-N) w tyg. 1-24	2 (13) / 0 (0)	15 / 10	3,89 [0,17; 90,00]	ns	0,13 [-0,08; 0,35]	ns	na
odpowiedź granulocytowa (HI-N) w tyg. 1-48	3 (20) / 1 (10)	15 / 10	2,25 [0,20; 25,37]	ns	0,10 [-0,17; 0,37]	ns	na

* liczba chorych ocenianych pod kątem HI-N (tj. z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych <1 x 10⁹/L).

** brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

Odpowiedź płytkowa (HI-P)

b. Data odcięcia 8 maja 2018 r. i 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST (dla obu ww. dat odcięcia) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią płytkową (HI-P) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 50% vs 33%, OR=2,00 [95%CI: 0,22; 17,89], p=ns, RD=0,17 [95%CI: -0,35; 0,68], p=ns, NNT=na oraz 62% vs 33%, OR=3,33 [95%CI: 0,36; 30,70], p=ns, RD=0,29 [95%CI: -0,21; 0,80], p=ns, NNT=na).

Tabela 28. Odpowiedź płytkowa (HI-P) (Garcia-Manero 2019, Garcia-Manero 2019a, Mufti 2020, NCT02631070**).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź płytkowa (HI-P) w tyg. 1-24	4 (50) / 2 (33)	8 / 6	2,00 [0,22; 17,89]	ns	0,17 [-0,35; 0,68]	ns	na
odpowiedź płytkowa (HI-P) w tyg. 1-48	5 (62) / 2 (33)	8 / 6	3,33 [0,36; 30,70]	ns	0,29 [-0,21; 0,80]	ns	na

* liczba chorych ocenianych pod kątem HI-P (tj. z początkową liczbą płytek krwi <100 x 10⁹/L).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<p>** brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.</p> <p>Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).</p>							

Korzyść kliniczna

a. Data odcięcia 8 maja 2018

W badaniu MEDALIST obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni i/lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (58% vs 21%, OR=5,21 [95%CI: 2,75; 9,87], $p < 0,00001$, RD=0,37 [95%CI: 0,25; 0,49], $p < 0,00001$, NNT=3 [95%CI: 3; 4]). Agencja nie zidentyfikowała tych danych w publikacji wskazanej przez wnioskodawcę.

Tabela 29. Korzyść kliniczna* (Platzbecker 2020 - brak danych w publikacji).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z korzyścią kliniczną	89 (58) / 16 (21)	153 / 76	5,21 [2,75; 9,87]	<0,00001	0,37 [0,25; 0,49]	<0,00000 1	3 [3; 4]
<p>* korzyść kliniczną zdefiniowano jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni i/lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia; brak danych odnośnie daty odcięcia dla jakiegokolwiek punktu końcowego w danym abstrakcie – założono, że dotyczy najkrótszego, opublikowanego w postaci pełnotekstowej, okresu obserwacji</p> <p>Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).</p>							

b. Data odcięcia 7 stycznia 2019

W badaniu MEDALIST mediana czasu trwania korzyści klinicznej u chorych z odpowiedzią była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo — odpowiednio 83,6 tyg. vs 26,8 tyg.

Tabela 30. Czas trwania korzyści klinicznej* (Fenaux 2019b).

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, mediana, tyg.	PLA, mediana, tyg.	HR [95% CI]	p
czas trwania korzyści klinicznej u chorych z odpowiedzią	97 / 20	83,6	26,8	bd	bd
<p>* korzyść kliniczną zdefiniowano jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tyg. i/lub zmodyfikowanej odpowiedzi HI-E zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej 2006; całkowity czas trwania korzyści klinicznej - czas od osiągnięcia korzyści klinicznej do przerwania leczenia z powodu utraty korzyści, zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn.</p> <p>Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); bd – brak danych; HR - hazard względny (ang. hazard ratio); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; p - poziom istotności statystycznej.</p>					

c. Data odcięcia 1 lipca 2019

W badaniu MEDALIST obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni i/lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (64% vs 26%, OR=4,99 [95%CI: 2,72; 9,16], $p < 0,00001$, RD=0,38 [95%CI: 0,25; 0,50], $p < 0,00001$, NNT=3 [95%CI: 2; 4]).

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipca 2019) mediana czasu trwania korzyści klinicznej (tj. czas od początku odpowiedzi [niezależność od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni i/lub mHI-E] do końca leczenia) była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo — odpowiednio 92,3 (zakres 8-172) tyg. vs 26,8 (zakres 8-103) tyg.

Tabela 31. Korzyść kliniczna* (Mufti 2020).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z korzyścią kliniczną	98 (64) / 20 (26)	153 / 76	4,99 [2,72; 9,16]	<0,0000 1	0,38 [0,25; 0,50]	<0,0000 1	3 [2; 4]

* korzyść kliniczną zdefiniowano jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni i/lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia.
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

Tabela 32. Czas trwania korzyści klinicznej* (FenauX 2019a).

Punkt końcowy	N _i / N _k	LUS, mediana, tyg.	PLA, mediana, tyg.	HR [95% CI]	p
czas trwania korzyści klinicznej	bd	92,3 (8-172)	26,8 (8-103)	bd	bd

* czas trwania korzyści klinicznej definiuje się jako czas od początku odpowiedzi (niezależność od przetoczeń KKCz \geq 8 tygodni i/lub mHI E) do końca leczenia. Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); bd – brak danych; HR - hazard względny (ang. hazard ratio); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; p - poziom istotności statystycznej.

Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb)

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r oraz 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST (dla obu ww. dat odcięcia) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych ze średnim wzrost stężenia hemoglobiny o \geq 1,0 g/dl w tyg. 1-24 oraz w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 35% vs 8%, OR=6,36 [95%CI: 2,59; 15,61], p<0,0001, RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz 41% vs 11%, OR=5,95 [95%CI: 2,67; 13,24], p<0,0001, RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,41], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 5]).

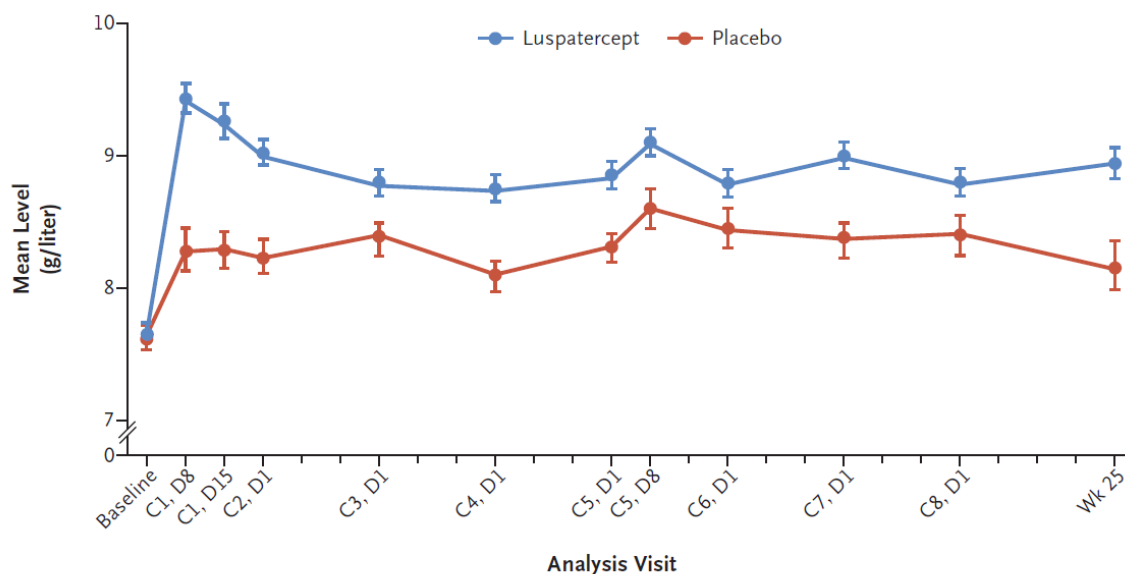
Tabela 33. Średni wzrost stężenia hemoglobiny o \geq 1,0 g/dl* (FenauX 2020, NCT02631070).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim wzrost stężenia Hb o \geq 1,0 g/dl w tyg. 1-24**	54 (35) / 6 (8)	153 / 76	6,36 [2,59; 15,61]	<0,0001	0,27 [0,18; 0,37]	<0,0000 1	4 [3; 6]
odsetek chorych ze średnim wzrost stężenia Hb o \geq 1,0 g/dl w tyg. 1-48	63 (41) / 8 (11)	153 / 76	5,95 [2,67; 13,24]	<0,0001	0,31 [0,20; 0,41]	<0,0000 1	4 [3; 5]

* analizę oparto na odsetku pacjentów ze wzrostem w stosunku do wartości początkowej o \geq 1 g/dl (>14 dni po ostatnim przetoczeniu KKCz lub w ciągu 3 dni przed kolejnym przetoczeniem KKCz), która utrzymywała się w ciągu okresu kolejnych 56-dni przy braku przetoczeń KKCz.
** brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.;
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

W trakcie badania MEDALIST pacjenci w grupie luspaterceptu mieli wyższe średnie stężenie hemoglobiny niż w grupie placebo (data odcięcia 8 maja 2018, rysunek 7). Na rysunku 9 przedstawiono zmianę stężenia Hb (średnia \pm SE) w czasie (przez 48 tyg.) w odniesieniu do wartości początkowych w populacji ITT (Reblozyl EMA).

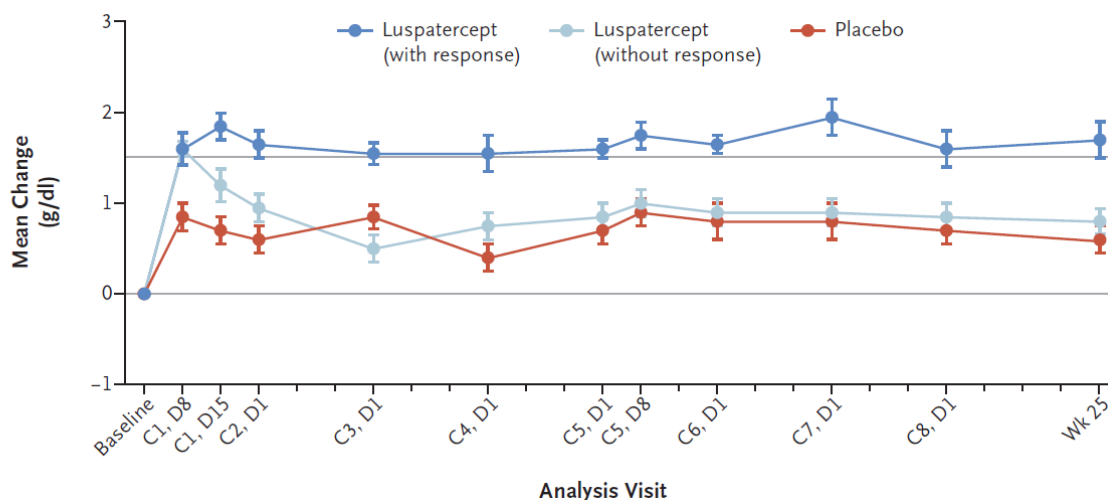
W grupie luspaterceptu wzrost stężenia hemoglobiny był z czasem większy wśród pacjentów, którzy mieli odpowiedź dotyczącą niezależności od przetoczeń KKCz, niż wśród tych, którzy nie mieli odpowiedzi (rysunek 8), niezależnie od wyjściowego obciążenia przetoczeniami. Wśród pacjentów w grupie luspaterceptu, u których wystąpiła odpowiedź, mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny wyniosła 2,55 (zakres od 1,0 do 4,1) g/dl (FenauX 2020).



No. of Patients

Luspatercept	153	57	87	116	105	112	103	76	92	106	90	80
Placebo	76	32	36	41	47	44	52	29	44	47	44	32

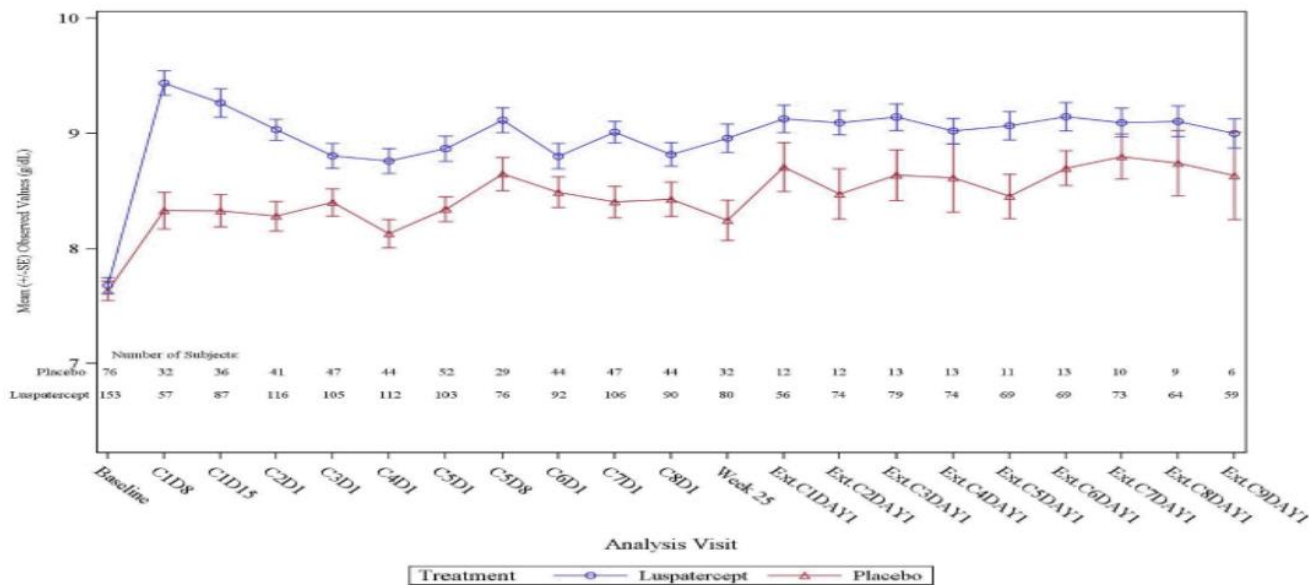
Rysunek 7. Zmiany średniego stężenia Hb w czasie (Fenaux 2020).



No. of Patients

Luspatercept (with response)	—	24	36	55	53	52	50	42	47	50	42	45
Luspatercept (without response)	—	33	51	61	52	60	53	34	45	56	48	35
Placebo	—	32	36	41	47	44	52	29	44	47	44	32

Rysunek 8. Zmiana stężenia Hb w odniesieniu do wartości początkowych w zależności od odpowiedzi (Fenaux 2020).



Rysunek 9. Zmiana stężenia Hb (średnia ±SE) w czasie (przez 48 tyg.) w odniesieniu do wartości początkowych w populacji ITT (Reblozyl EMA).

Zmiana stężenia ferrytyny

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r. oraz 1 lipca 2019 r.

W badaniu MEDALIST (dla obu ww. dat odcięcia) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo, zarówno w przypadku wyniku uśrednionego z tyg. 9–24, jak i z tyg. 33-48, odpowiednio: -2,7 vs +226. µg/l, MD=-228,70 [95%CI: -398,97; -58,43], p=0,008 oraz -72 vs +247 µg/l, MD=-319,40 [95%CI: -632,11; -6,69], p=0,045).

W przypadku uśrednionego wyniku z tyg. 33-48, µg/l wynik otrzymany przez Agencję był odmienny, nieistotny statystycznie - zmiana wnioskowania: MD=-319,4 [95% CI: -684,77; 45,97], p=0,087.

Tabela 34. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych (Fenaux 2020, Komrokji 2020b, NCT02631070).

Punkt końcowy	Ni / Nk	LUS, średnia LS (SD*)	PLA, średnia LS (SD*)	MD [95% CI]****	p****
uśredniony wynik z tyg. 9–24, µg/l	148 / 74	-2,7 (657,5)	226 (585,1)	Wynik z AK wnioskodawcy: -228,70 [-398,97; -58,43]**	0,008
				Wynik otrzymany przez Agencję: -228,7 [-405,73; -51,67]****	
uśredniony wynik z tyg. 33-48, µg/l	89 / 16	-72,0 (705,3)	247,4 (563,8)	Wynik z AK wnioskodawcy: -319,40 [-632,11; -6,69]***	0,045
				Wynik otrzymany przez Agencję: -319,4 [-684,77; 45,97]****	0,087****

* oszacowano w oparciu o SE i N;
 ** oszacowano w programie RevMan; wyniki z badania w postaci LSMD (SE) [95%CI] były następujące: -229,1 (74,43) [-375,8; -82,4], p=0,0024;
 *** oszacowano w programie RevMan; wyniki z badania w postaci LSMD (SE) [95%CI] były następujące: -319,5 (144,57) [-606,3; -32,7], p=0,0294.
 **** obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel)
 Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); MD - średnia różnica (ang. mean difference); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; p - poziom istotności statystycznej; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r.

W badaniu MEDALIST obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych $\geq 0,5 \times 10^9/l$ w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 81% vs 51%, OR=4,06 [95%CI: 2,22; 7,43], $p < 0,00001$, RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], $p < 0,00001$, NNT=4 [95%CI: 3; 6]).

Tabela 35. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych (Garcia-Manero 2019a).

Punkt końcowy	n_i (%) / n_k (%)	N_i / N_k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych $\geq 0,5 \times 10^9/l$ *	124 (81) / 39 (51)	153 / 76	4,06 [2,22; 7,43]	<0,0000 1	0,30 [0,17; 0,43]	<0,0000 1	4 [3; 6]

* przez ≥ 56 kolejnych dni, w porównaniu z wartością początkową.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

Wzrost liczby płytek krwi

a. Data odcięcia 8 maja 2018 r.

W badaniu MEDALIST obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 71% vs 42%, OR=3,30 [95%CI: 1,86; 5,85], $p < 0,0001$, RD=0,28 [95%CI: 0,15; 0,42], $p < 0,0001$, NNT=4 [95%CI: 3; 7]).

Tabela 36. Wzrost liczby płytek krwi (Garcia-Manero 2019a).

Punkt końcowy	n_i (%) / n_k (%)	N_i / N_k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ *	108 (71) / 32 (42)	153 / 76	3,30 [1,86; 5,85]	<0,0001	0,28 [0,15; 0,42]	<0,0001	4 [3; 7]

* przez ≥ 56 kolejnych dni, w porównaniu z wartością początkową.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); N_i - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego MEDALIST bezpośrednio porównującego luspatercept z placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 6 *AKL wnioskodawcy* (str. 105-131). Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maja 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 stycznia 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipca 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [] tyg. w LUS i 24,0 [] tyg. w PLA).

Zgon lub progresja

a. Data odcięcia 8 maja 2018

Odsetek chorych, u których raportowano zgon był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,63 [95%CI: 0,25; 1,58], $p=ns$, RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,04], $p=ns$, NNH=na).

Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML były zbliżone grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=0,49 [95%CI:

0,03; 8,00], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns, NNH=na oraz OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na).

Tabela 37. Zgon lub progresja (Fenax 2020).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zgon	12 (8) / 9 (12)	153 / 76	0,63 [0,25; 1,58]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
progresja do MDS wyższego ryzyka	1 (1) / 1 (1)	153 / 76	0,49 [0,03; 8,00]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
progresja do AML	3 (2) / 1 (1)	153 / 76	1,50 [0,15; 14,67]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

b. Data odcięcia 7 stycznia 2019

Odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML był zbliżony w grupach luspaterceptu i placebo (OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na).

Tabela 38. Zgon lub progresja (Fenax 2019).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
progresja do AML	3 (2) / 1 (1)	153 / 76	1,50 [0,15; 14,67]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

c. Data odcięcia 1 lipca 2019

Odsetek chorych, u których raportowano zgon był zbliżony w grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,69 [95%CI: 0,35; 1,35], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,17; 0,05], p=ns, NNH=na).

Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML były zbliżone w grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=1,25 [95%CI: 0,24; 6,60], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05], p=ns, NNH=na oraz OR=0,74 [95%CI: 0,12; 4,53], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNH=na).

Tabela 39. Zgon lub progresja (Fenax 2019a, NCT02631070).

Punkt końcowy	n _i (%) / n _k (%)	N _i / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zgon (NCT02631070)	27 (18) / 18 (24)	153 / 76	0,69 [0,35; 1,35]	ns	-0,06 [-0,17; 0,05]	ns	na
progresja do MDS wyższego ryzyka (Fenax 2019a)	5 (3) / 2 (3)	153 / 76	1,25 [0,24; 6,60]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
progresja do AML (Fenax 2019a)	3 (2) / 2 (3)	153 / 76	0,74 [0,12; 4,53]	ns	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns	na

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

Zdarzenia niepożądane łącznie

a. Data odcięcia 8 maja 2018

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST ZN łącznie niezależnie od stopnia, ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon,

ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane łącznie (Fenaux 2020).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie niezależnie od stopnia	150 (98) / 70 (92)	153 / 76	4,29 [1,04; 17,64]	0,04	0,06 [-0,01; 0,12]	0,07	na
ZN łącznie stopnia 3-4	65 (43) / 34 (45)	153 / 76	0,91 [0,52; 1,59]	ns	-0,02 [-0,16; 0,11]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4	10 (7) / 3 (4)	153 / 76	1,70 [0,45; 6,37]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
ciężkie zdarzenia niepożądane	48 (31) / 23 (30)	153 / 76	1,05 [0,58; 1,91]	ns	0,01 [-0,12; 0,14]	ns	na
ZN powodujące zgon	5 (3) / 4 (5)	153 / 76	0,61 [0,16; 2,33]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	13 (9) / 6 (8)	153 / 76	1,08 [0,39; 2,97]	ns	0,01 [-0,07; 0,08]	ns	na
ZN prowadzące do redukcji dawki	7 (5) / 0 (0)	153 / 76	7,83 [0,44; 138,98]	ns	0,05 [0,01; 0,08]	0,02	21 [11; 136]

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

b. Data odcięcia 1 lipca 2019

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST ZN łącznie niezależnie od stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo a ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane łącznie (NCT02631070).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]*	P*	RD [95%CI]	P	NNH** [95%CI]
ZN łącznie niezależnie od stopnia	151 (99) / 70 (92)	153 / 76	6,47 [1,27; 32,87]	0,02	0,07 [0,003; 0,13]	0,04	Wynik z AK wnioskodawcy: 15 [7; 379] Wynik otrzymany przez Agencję: 16 [8;380]**
ZN łącznie stopnia 3-4	84 (55) / 34 (45)	153 / 76	1,50 [0,87; 2,61]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4	13 (8) / 3 (4)	153 / 76	2,26 [0,62; 8,18]	ns	0,05 [-0,02; 0,11]	ns	na
ciężkie zdarzenia niepożądane	64 (42) / 23 (30)	153 / 76	1,66 [0,92; 2,98]	0,09	0,12 [-0,01; 0,25]	0,08	na
ZN powodujące zgon	8 (5) / 4 (5)	153 / 76	0,99 [0,29; 3,41]	ns	-0,0003 [-0,06; 0,06]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	21 (14) / 6 (8)	153 / 76	1,86 [0,72; 4,81]	ns	0,06 [-0,02; 0,14]	ns	na
ZN prowadzące do redukcji dawki	9 (6) / 0 (0)	153 / 76	Wynik z AK wnioskodawcy: 10,06 [0,58; 175,17]	ns	0,06 [0,02; 0,10]	0,006	17 [9; 59]

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]*	P*	RD [95%CI]	P	NNH** [95%CI]
			Wynik otrzymany przez Agencję: 4,72 [1,15; 19,37]*	0,031*			
* obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Peto), zmiana wnioskowania ** obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel), + Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).							

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Przedstawiono wyniki w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia ciężkości występujących u co najmniej 10% pacjentów. Nie przedstawiono poszczególnych ZN 3. stopnia ciężkości ani poszczególnych TEAE 3-4 stopnia ciężkości, ponieważ występowały u bardzo niewielkiego odsetka chorych w obu porównywanych grupach.

a. Data odcięcia 8 maja 2018

W badaniu MEDALIST istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych wymienionych poniżej w tabeli (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości). Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) była porównywalna w grupach luspaterceptu i placebo.

Tabela 42. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (Fenaux 2020).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]*
Ogólne zaburzenie lub stan w miejscu podania							
zmęczenie	41 (27) / 10 (13)	153 / 76	2,42 [1,14; 5,14]	0,02	0,14 [0,03; 0,24]	0,01	Wynik z AK wnioskodawcy: 7 [4; 30] Wynik otrzymany przez Agencję: 8 [5;27]*
astenia	31 (20) / 9 (12)	153 / 76	1,89 [0,85; 4,21]	ns	0,08 [-0,01; 0,18]	0,09	na
obrzęk obwodowy	25 (16) / 13 (17)	153 / 76	0,95 [0,45; 1,97]	ns	-0,01 [-0,11; 0,10]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
biegunka	34 (22) / 7 (9)	153 / 76	2,82 [1,18; 6,69]	0,02	0,13 [0,04; 0,22]	0,006	Wynik z AK wnioskodawcy: 7 [4; 26] Wynik otrzymany przez Agencję: 8 [5;27]*
nudności	31 (20) / 6 (8)	153 / 76	2,96 [1,18; 7,46]	0,02	0,12 [0,04; 0,21]	0,006	Wynik z AK wnioskodawcy: 8 [4; 27] Wynik otrzymany przez Agencję: 9 [5;28]*
zaparcie	17 (11) / 7 (9)	153 / 76	1,23 [0,49; 3,11]	ns	0,02 [-0,06; 0,10]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego							
zawroty głowy	30 (20) / 4 (5)	153 / 76	4,39 [1,49; 12,97]	0,007	0,14 [0,06; 0,22]	0,0005	Wynik z AK wnioskodawcy: 6 [4; 15] Wynik otrzymany przez Agencję: 7 [5;16]*
ból głowy	24 (16) / 5 (7)	153 / 76	2,64 [0,97; 7,23]	0,06	0,09 [0,01; 0,17]	0,03	Wynik z AK wnioskodawcy: 10 [5; 91] Wynik otrzymany przez Agencję: 11 [6-92]*

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej							
ból pleców	29 (19) / 5 (7)	153 / 76	3,32 [1,23; 8,96]	0,02	0,12 [0,04; 0,21]	0,004	Wynik z AK wnioskodawcy: 8 [4; 24] Wynik otrzymany przez Agencję: 9 [5;25]*
ból stawów	8 (5) / 9 (12)	153 / 76	0,41 [0,15; 1,11]	0,08	-0,07 [-0,15; 0,01]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia							
duszność	23 (15) / 5 (7)	153 / 76	2,51 [0,92; 6,89]	0,07	0,08 [0,01; 0,16]	0,04	Wynik z AK wnioskodawcy: 11 [6; 196] Wynik otrzymany przez Agencję: 12 [7;197]*
kaszel	27 (18) / 10 (13)	153 / 76	1,41 [0,65; 3,10]	ns	0,04 [-0,05; 0,14]	ns	na
Zakażenie lub zarażenie							
zapalenie oskrzeli	17 (11) / 1 (1)	153 / 76	9,38 [1,22; 71,84]	0,03	0,10 [0,04; 0,15]	0,0006	Wynik z AK wnioskodawcy: 10 [6; 23] Wynik otrzymany przez Agencję: 11 [7;24]*
zakażenie dróg moczowych	17 (11) / 4 (5)	153 / 76	2,25 [0,73; 6,94]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
Uraz, zatrucie lub powikłanie proceduralne							
upadek	15 (10) / 9 (12)	153 / 76	0,81 [0,34; 1,94]	ns	-0,02 [-0,11; 0,07]	ns	na
* obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel), brak wpływu na zmianę wnioskowania Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).							

b. Data odcięcia 1 lipca 2019

W badaniu MEDALIST istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych wymienionych poniżej w tabeli (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości). Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) była porównywalna w grupach luspaterceptu i placebo.

Tabela 43. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (NCT02631070).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]*
Ogólne zaburzenie lub stan w miejscu podania							
zmęczenie	46 (30) / 11 (14)	153 / 76	2,54 [1,23; 5,25]	0,01	0,16 [0,05; 0,26]	0,004	Wynik z AK wnioskodawcy: 6 [3; 20] Wynik otrzymany przez Agencję: 7 [4;21]*
astenia	38 (25) / 9 (12)	153 / 76	2,46 [1,12; 5,40]	0,02	0,13 [0,03; 0,23]	0,01	Wynik z AK wnioskodawcy: 7 [4; 33] Wynik otrzymany przez Agencję: 8 [5;34]*
obrzęk obwodowy	37 (24) / 13 (17)	153 / 76	1,55 [0,77; 3,12]	ns	0,07 [-0,04; 0,18]	ns	na
gorączka	18 (12) / 6 (8)	153 / 76	1,56 [0,59; 4,10]	ns	0,04 [-0,04; 0,12]	ns	na

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
biegunka	43 (28) / 8 (11)	153 / 76	3,32 [1,47; 7,49]	0,004	0,18 [0,08; 0,27]	0,0005	Wynik z AK wnioskodawcy: 5 [3; 13]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 6 [4;14]*
nudności	34 (22) / 6 (8)	153 / 76	3,33 [1,33; 8,34]	0,01	0,14 [0,05; 0,23]	0,002	Wynik z AK wnioskodawcy: 6 [4; 18]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 7 [5;19]*
zaparcie	21 (14) / 7 (9)	153 / 76	1,57 [0,64; 3,87]	ns	0,05 [-0,04; 0,13]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego							
zawroty głowy	34 (22) / 4 (5)	153 / 76	5,14 [1,75; 15,09]	0,003	0,17 [0,09; 0,25]	<0,0001	Wynik z AK wnioskodawcy: 5 [3; 11]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 6 [4; 12]*
ból głowy	27 (18) / 5 (7)	153 / 76	3,04 [1,12; 8,25]	0,03	0,11 [0,03; 0,19]	0,008	Wynik z AK wnioskodawcy: 9 [5; 35]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 10 [6; 36]*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej							
ból pleców	30 (20) / 5 (7)	153 / 76	3,46 [1,29; 9,33]	0,01	0,13 [0,05; 0,21]	0,002	Wynik z AK wnioskodawcy: 7 [4; 21]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 8 [5; 22]*
ból stawów	12 (8) / 9 (12)	153 / 76	0,63 [0,25; 1,58]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia							
duszność	29 (19) / 5 (7)	153 / 76	3,32 [1,23; 8,96]	0,02	0,12 [0,04; 0,21]	0,004	Wynik z AK wnioskodawcy: 8 [4; 24]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 9 [5; 25]*
kaszel	34 (22) / 10 (13)	153 / 76	1,89 [0,88; 4,06]	ns	0,09 [-0,01; 0,19]	0,08	na
Zakażenie lub zarażenie							
zapalenie oskrzeli	18 (12) / 1 (1)	153 / 76	10,00 [1,31; 76,40]	0,03	0,10 [0,05; 0,16]	0,0003	Wynik z AK wnioskodawcy: 9 [6; 21]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 10 [7; 22]*
zakażenie dróg moczowych	20 (13) / 4 (5)	153 / 76	2,71 [0,89; 8,22]	0,08	0,08 [0,005; 0,15]	0,04	Wynik z AK wnioskodawcy: 12 [6; 209]
							Wynik otrzymany przez Agencję: 13 [7; 210]*
zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (12) / 4 (5)	153 / 76	2,40 [0,78; 7,36]	ns	0,07 [-0,01; 0,14]	0,08	na
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (11) / 4 (5)	153 / 76	2,25 [0,73; 6,94]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]*
Uraz, zatrucie lub powikłanie proceduralne							
upadek	21 (14) / 7 (9)	153 / 76	1,57 [0,64; 3,87]	ns	0,05 [-0,04; 0,13]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe							
nadciśnienie	16 (10) / 6 (8)	153 / 76	1,36 [0,51; 3,64]	ns	0,03 [-0,05; 0,10]	ns	na
* obliczenia statystyczne wykonane przez Agencję przy pomocy Microsoft Excel (metoda Mantel-Haenszel), brak wpływu na zmianę wnioskowania Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); na - nie dotyczy (ang. not applicable); Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję; Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); ns - brak istotności statystycznej (ang. non-significant); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p - poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).							

4.2.1.2.1. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił dane pochodzące z europejskiej (EudraVigilance 2019, European database of suspected adverse drug reaction report) oraz międzynarodowej (VigiAccessWHO, Uppsala Monitoring Center) bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania substancji czynnej luspatercept przedstawiono w *AKL wnioskodawcy*, rozdz. 8, str. 133-135).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych Agencja odnalazła publikacje:

- Platzbecker, U; Zhu, Y; Ha, X; Risueno, A; Chan, E; Zhang, G; Dunshee, DR; Acar, M; Shetty, JK; Ito, R; et al. Effect of luspatercept on biomarkers of erythropoiesis in patients(pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the medalist trial. *Blood* 2020; 136 (SUPPL 1): 38-39 (<https://doi.org/10.1182/blood-2020-136705>)
- Komrokji, RS; Platzbecker, U; Fenaux, P; Garcia-Manero, G; Mufti, GJ; Santini, V; Diez-Campelo, M; Finelli, C; Jurcic, JG; Greenberg, PL; et al. Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ringsideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): a retrospective analysis from the medalist study. *Blood* 2020; 136 (SUPPL 1): 13-15. (<https://doi.org/10.1182/blood-2020-137232>)
- Oliva, EN; Platzbecker, U; Garcia-Manero, G; Mufti, GJ; Santini, V; Sekeres, MA; Komrokji, RS; Shetty, JK; Tang, D; Guo, S; et al. Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the medalist study. *Blood* 2020; 136 (SUPPL 1): 10-12 (<https://doi.org/10.1182/blood-2020-136276>)
- Platzbecker, U.; Germing, U.; Giagounidis, A.; Gotze, K.; Kiewe, P.; Mayer, K.; Ottmann, O.; Radsak, M.; Wolff, T.; Haase, D.; Hankin, M.; Wilson, D.; Zhang, X.; Sherman, M.; Attie, K.; Laadem, A. Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): Preliminary results from a phase 2 study. *Leukemia Research* / 2015; 39 (SUPPL. 1): S25 ([https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(15\)30054-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(15)30054-0))

Wnioskodawca uwzględnił ostatecznie w analizie klinicznej ww. publikacje, za wyjątkiem publikacji Platzbecker 2015, która dotyczy badania PACE-MDS. Publikację tę wykluczono z opracowania ze względu na brak placebo w badaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa według ChPL Reblozyl

Zgodnie z ChPL Reblozyl działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku leczenia MDS:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

Najważniejsze ostrzeżenia wg ChPL Reblozyl:

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem w przypadku: pacjentów, u których kiedykolwiek występowało wysokie ciśnienie krwi, ponieważ lek Reblozyl może powodować jego zwiększenie. Ciśnienie krwi zostanie zmierzone przed podaniem leku Reblozyl i będzie mierzone przez cały okres leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwyższone ciśnienie krwi

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących MDS i β -talasemii u pacjentów leczonych luspaterceptem wykazano średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o 5 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej. Ciśnienie krwi należy monitorować przed każdym podaniem luspaterceptu. W przypadku utrzymującego się nadciśnienia lub zaostrzenia występującego wcześniej nadciśnienia pacjenci powinni otrzymywać leczenie nadciśnienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniach 08-09.07.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu.

4.3. Komentarz Agencji

Porównania luspaterceptu z przyjętymi technologiami alternatywnymi dokonano na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego - MEDALIST, bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo luspaterceptu z placebo w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych. AKL wnioskodawcy wskazała korzyść luspaterceptu w porównaniu z placebo w zakresie następujących punktów końcowych (w tym prawie wszystkie są istotne statystycznie): niezależność od przetoczeń (TI) i obciążenie przetoczeniami, przeżycie całkowite, długość trwania odpowiedzi (DoR), czas do progresji do AML, jakość życia, odpowiedź erytroidalna (HI-E), odpowiedź granulocytowa (HI-N) i odpowiedź płytkowa (HI-P), korzyść kliniczna, zmiana stężenia hemoglobiny (Hb), zmiana stężenia ferrytyny, wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz wzrost liczby płytek krwi.

Zarówno wnioskodawca, jak i Agencja nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania luspaterceptu (Reblozyl, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. ring sideroblasts, RS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Analizę przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta (wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta są identyczne jak z perspektywy NFZ w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) i dodatkowo analizę kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje to: luspatercept + BSC i placebo + BSC.





Rysunek 10. Struktura modelu.

W modelu zastosowano dożywotni horyzont czasowy (zdefiniowany jako czas, w którym chorzy, którzy jeszcze nie umarli, osiągają wiek 100 lat, [redacted])

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i zdarzenia niepożądane zaczerpnięto z badania klinicznego MEDALIST. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazywały na przewagę skuteczności stosowania luspaterceptu porównaniu z placebo.

Uwzględnione koszty



W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów wg badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na MDS, statystyk JGP, piśmiennictwa oraz koszty jednostkowe przypisane na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL). Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

Rozkład masy ciała pacjentów z badania MEDALIST został wykorzystany do wyliczenia zużycia LUS. Średnią masę obliczoną na podstawie rozkładu masy ciała ([redacted]) odchyłono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości o $\pm 10\%$.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - luspatercept – dane od Wnioskodawcy;

- leków refundowanych – koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ (średni kosztu rozliczenia ze stycznia 2021 r.; Komunikaty DGL) lub Zarządzenia Nr 53/2021/DGL;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja, diagnostyka w programie) – Zarządzenie nr 59/2021/DGL Prezesa NFZ;
 - chemioterapia (hospitalizacja) – Zarządzenie Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ;
 - leczenie szpitalne (hospitalizacja w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, JGP) - Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z uwzględnieniem zużycia wg danych ze statystyk JGP lub piśmiennictwa;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wizyty specjalistyczne, badania rezonansu magnetycznego) – Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ i Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Szczegółową metodykę obliczania QALY przedstawiono w rozdziale 5.2.10 AK Wnioskodawcy.

W analizie wartości użyteczności przyjęto z literatury – patrz tabela poniżej. W wyborze wartości użyteczności preferowano populację inną niż azjatycka, w szczególności europejską.

W publikacji Golicki 2020 do przeglądu włączono 3 publikacje dla MDS, a w ramach wyszukiwania prowadzonego po dacie odciążenia z przeglądu systematycznego Golicki 2020 dwie publikacje (łącznie 5). Wartości użyteczności związane [redacted] pochodzą z badania Szende 2009 jako badania obejmującego największą liczbę stanów zdrowia w MDS. Ocenę jakości życia w badaniu Szende 2009 przeprowadzono przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). Opisy stanów zdrowia oparto na literaturze i raportach dotyczących pacjentów chorych na MDS. Aby wykorzystać raportowane w badaniu użyteczności w modelu założono, że [redacted]

[redacted] W analizie podstawowej przyjęto wartość z kraju europejskiego, w którym ocenę jakości życia przeprowadzono w najliczniejszej populacji, tj. dla UK, a w analizie wrażliwości wartości użyteczności z całej populacji badania (tj. nie tylko z krajów europejskich; brak jest średniej wyłącznie z krajów Europy).

W publikacji Golicki 2020 do przeglądu włączono 4 publikacje dla AML, z czego 2 dotyczyły populacji azjatyckiej i nie analizowano ich w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W ramach wyszukiwania prowadzonego po dacie odciążenia z przeglądu systematycznego Golicki 2020 włączono kolejne 3 badania. Założono, że wartość użyteczności dla pacjentów w stanie AML w modelu jest zgodna z raportowaną dla chorych nowozdiagnozowanych (w momencie rozpoczęcia [nietrwania] leczenia indukcyjnego, przed przeszczepieniem komórek macierzystych). Do analizy podstawowej i wrażliwości przyjęto wartości z najnowszych badań włączonych do analizy (z pominięciem publikacji dotyczących populacji azjatyckich), do analizy podstawowej z badania liczniejszego, tj. Joshi 2019 (wartość dla chorych nowozdiagnozowanych 0,63), a do analizy wrażliwości z badania, które objęło mniej liczną populację, tj. Mamolo 2019 (wartość dla chorych nowozdiagnozowanych 0,74).

Szczegółowe informacje nt. uwzględnionych w AE wnioskodawcy badań stanowiących źródło użyteczności zamieszczono w poniższej tabeli.

W modelu przyjęto, że użyteczność dla HR-MDS jest średnią dla AML i HTB.

Tabela 44. Badania dotyczące użyteczności u chorych na MDS i AML i stosujących DFO.

Badanie	Lokalizacja	Populacja (N)	Sposób oceny	Wybrane wartości użyteczności
MDS				
Gamper 2021	Międzynarodowe (wartości policzone dla Włoch, Australii i UK)	pacjenci chorzy na MDS (N=619)	EORTC QLU-C10D, EQ-5D-3L	Mediana; średnia (SD), N=619: - QLU-C10D: Włochy 0,85; 0,77 (0,20), Australia 0,79; 0,73 (0,20), UK 0,79; 0,74 (0,20)

Badanie	Lokalizacja	Populacja (N)	Sposób oceny	Wybrane wartości użyteczności
				- EQ-5D-3L: Włochy 0,87; 0,83 (0,19), Australia 0,76; 0,73 (0,25), UK 0,88; 0,82 (0,19) Średnia (SD) TI (N=520) vs TD (N=92): - QLU-C10D: Włochy 0,78 (0,20) vs 0,73 (0,20), Australia 0,74 (0,20) vs 0,69 (0,20), UK 0,74 (0,20) vs 0,69 (0,19) - EQ-5D-3L: Włochy 0,84 (0,17) vs 0,78 (0,21), Australia 0,74 (0,24) vs 0,68 (0,27), UK 0,83 (0,18) vs 0,77 (0,21)
Stanworth 2020*	UK, Australia i Nowa Zelandia	pacjenci chorzy na MDS TD (N=38)	EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L	0,78 (EQ-5D-5L)
Stauder 2018**	Europa	pacjenci chorzy na LR-MDS (N=1690)	EQ-5D, EQ-5D VAS	0,74 (EQ-5D)
Oliva 2012** ^	Włochy	nowozdiagnozowani pacjenci chorzy na LR-MDS (N=148)	QOL-E, LASA, EQ-5D	TI=0,74, TD=0,74 (EQ-5D mediana)
Szende 2009**	Francja, Niemcy, UK, USA	pacjenci chorzy na MDS (N=47)	VAS, TTO	TI=0,85/0,84, zmniejszony TD=0,77/0,77, TD=0,65/0,60 (TTO)#
AML				
Yu 2020	Chiny	pacjenci z AML (N=189)	EQ-5D-3L, EQ-5D-5L	Średnia (SD): - chorzy, którzy ukończyli pierwszą (ang. <i>baseline</i>) ankietę, N=168: 3L 0,829 (0,18), 5L 0,786 (0,25) - chorzy, którzy ukończyli kolejną (ang. <i>follow-up</i>) ankietę, N=148: 3L 0,828 (0,16), 5L 0,818 (0,21)
Joshi 2019*	UK	populacja ogólna (210)	cTTO	nowozdiagnozowani= 0,63, leczenie indukcyjne =0,16, leczenie konsolidujące=0,57, leczenie podtrzymujące=0,89, niepowodzenie leczenia/nawrót/oporność=0,51, inne od 0,37 do 0,89
Mamolo 2019*	bd (dane z <i>Adelphi Real World AML DSP</i>)	pacjenci z nowozdiagnozowaną lub nawrotową/oporną AML (68)	EQ-5D-3L, EQ-5D VAS, FACT-Leu	EQ-5D-3L: wszyscy chorzy i nowozdiagnozowani=0,74, chorzy z oporną/nawrotową AML=0,73
Leunis 2014**	Holandia	chorzy „wyleczeni” (ang. <i>AML survivors</i>) (92)	QLQ-C30 – QL, EQ-5D, EQ-VAS	chorzy z czasem od diagnozy AML ≤5 lat=0,81, inne od 0,75 do 0,88
Uyl-de Groot 1998**	Holandia	pacjenci ≥60 r.ż. z nowozdiagnozowaną, wcześniej nieleczoną ANL (początek leczenia indukcyjnego 21, w trakcie hospitalizacji 30, po hospitalizacji 22)	Karnofsky, EuroQol (wg pacjenta i wersja populacyjna###)	EuroQol wg pacjenta / wersja populacyjna: rozpoczęcie leczenia indukcyjnego=0,648-0,706 / 0,675 – 0,774, podczas hospitalizacji 0,535-0,671 / 0,628 – 0,721, po hospitalizacji 0,680-0,727 / 0,663-0,791
DFO				
Osborne 2007	Australia	populacja ogólna (110)	TTO	ICT sc. vs po. -0,23
Karnon 2008	UK	populacja ogólna (115)	TTO	ICT sc. vs po. -0,17
Matza 2020	Anglia	populacja ogólna (207)	TTO	ICT sc. vs po. -0,10
cTTO – złożona TTO (ang. <i>composite TTO</i>); QLU-C10D – ang. <i>Quality of Life Utility Core 10 Dimensions</i> ; TTO – metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>); VAS – wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>); * badania włączone w ramach wyszukiwania prowadzonego po dacie odcięcia z przeglądu systematycznego Golicki 2020; ** badania włączone w przeglądzie systematycznym Golicki 2020 dotyczące populacji innej niż azjatycka; # dotyczy oceny w populacji UK (kraj, dla którego najczęściej wykorzystywane są parametry w analizach ekonomicznych w Polsce w przypadku braku odpowiednich danych dla Polski albo średniej z krajów europejskich; użyte w BC)/w całej populacji badania (tj. nie tylko w krajach europejskich; użyte w analizie wrażliwości); ### oceny użyteczności oparte na ocenach pacjentów i reprezentatywnym panelu populacji.				
^ brak pozycji w piśmiennictwie w AE wnioskodawcy				

Wartości użyteczności i spadków użyteczności przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 45. Wartości użyteczności i utraty użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności / utraty użyteczności	Źródło
AML	0,63	Wartość dla chorych nowozdiagnozowanych z Joshi 2019
Stosowanie deferoksaminy (DFO)	-0,10	Matza 2020 (najnowsze i najliczniejsze badanie)

Tabela 46. Wartości użyteczności i utraty użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności / utraty użyteczności	Źródło
AML	0,74	Wartość dla chorych nowozdiagnozowanych z Mamolo 2019
Stosowanie deferoksaminy (DFO)	-0,23	Osborne 2007 (wartość skrajna w stosunku do Matza 2020 spośród analizowanych badań)

Dyskontowanie

Dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie luspaterceptu w połączeniu z BSC w miejsce skojarzenia placebo z BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania luspaterceptu w połączeniu z BSC vs placebo z BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość ICER oszacowano na [redacted]

Tabela 48. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN) – analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	Placebo + BSC	Luspatercept + BSC	Luspatercept + BSC vs placebo + BSC

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

Tabela 49. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	Placebo + BSC	Luspatercept + BSC	Luspatercept + BSC vs placebo + BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki dotyczące LYG i ICER przedstawiono w tabelach 55 i 57 w AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] dla opakowania 25 mg oraz [REDACTED] dla opakowania 75 mg. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem w AK wnioskodawcy badania RCT, gdzie wykazano przewagę luspaterceptu nad placebo (jednakże w obu ramionach stosowano dodatkowo BSC) w populacji docelowej (badanie MEDALIST), a ponadto w związku z brakiem refundowanych technologii lekowych stanowiących aktywne leczenie w analizowanym wskazaniu, w opinii Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Dla luspaterceptu+BSC w porównaniu z placebo+BSC wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progou opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3 x PKB, tj. 155 514 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto luspaterceptu (zarówno opakowania większego jak i opakowania mniejszego) [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego, masy ciała wpływającej na zużycie LUS). Przedmiotem deterministycznej analizy

¹ 155 514 PLN/QALY

wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano odchylenie kosztów o $\pm 20\%$ (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań) — dotyczy wszystkich kosztów jednocześnie (poza ceną LUS opartą na danych Wnioskodawcy, która nie była przedmiotem DSA), ponieważ sprawdzono, że każde z osobna powodują niewielki wpływ na wyniki i nie ma potrzeby generowania większej ilości scenariuszy.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tabela 50. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA
SA 1 (dyskontowanie)	Dyskontowanie wg wytycznych AOTMiT: 3,5% efekty, 5% koszty	Brak dyskontowania wg wytycznych AOTMiT 0% efekty, 0% koszty
SA 2 (horyzont czasowy)	Horyzont czasowy: dożywotni	Horyzont czasowy: 20 lat (jak w analizie dla innego leku ocenianego w MDS niższego ryzyka - podtypu MDS z izolowaną delecją 5q (Zlecenie 8/2015))
SA 3 (prawdopodobieństwa przejść po przerwaniu leczenia LUS)		
SA 4 (czas trwania odpowiedzi)		
SA 5 (zapadalność na AML wg ryzyka)		
SA 6 (zapadalność na AML wg stanów)		
SA 7 (przeżycie całkowite)		
SA 8 (użyteczności)		
SA 9 (koszty pomniejszone)	Koszty oszacowane do modelu (poza kosztem LUS dostarczonym przez Wnioskodawcę) w oparciu o badanie ankietowe, Zarządzenia Prezesa NFZ i Komunikaty Departament Gospodarki Lekami (DGL) – patrz rozdz. 5.2.12.9	Koszty oszacowane w BC pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 10 (koszty powiększone)		Koszty oszacowane w BC powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 11 (masa ciała zmniejszona)	Masa ciała wg danych z badania MEDALIST	Masa ciała z BC zmniejszona o 10% (założenie arbitralne),
SA 12 (masa ciała zwiększona)		Masa ciała z BC zwiększona o 10% (założenie arbitralne),

* w związku ze strukturą modelu scenariusze dotyczące masy ciała uwzględniono poprzez zmianę średniej liczby fiolek LUS zużywanych na dawkę leku (przy utrzymaniu dawkowania wyliczonego przy parametrach analizy podstawowej).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli oraz w postaci wykresu typu „tornado” (opracowanie Agencji). Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej zamieszczono w Tabeli 58 w AE wnioskodawcy.

Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	LUS + BSC vs PLA + BSC						
	Δ kosztów [PLN]	Δ LYG	Δ QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]	Cena progowa: opak. 25 mg / opak. 75 mg [PLN]	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej* opak. 25 mg / opak. 75 mg [%]
BC							
SA 1							
SA 2							
SA 3							
SA 4							
SA 5							
SA 6							
SA 7							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							



Rysunek 11. Wykres typu „tornado”. Liczby na osi poziomej odzwierciedlają wartości ICUR. Liczby na osi pionowej odzwierciedlają scenariusze analizy wrażliwości (opracowanie Agencji).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC wyniosła

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy dla 5 000 iteracji: średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC

Tabela 52. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości (na podstawie 1000 iteracji)

Kategoria kosztu	PLA + BSC	LUS + BSC	LUS + BSC vs PLA + BSC
LYG, lata			
QALY, lata			
Koszty całkowite, PLN			
ICER, PLN/LYG			
ICUR, PLN/QALY			

Na poniższym wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii od różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników analizy mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC w populacji dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów 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.

Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono na Rysunku 13. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma. Wg wnioskodawcy, terapia luspaterceptem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej, tj. 155 514 PLN/QALY.

Komentarz Agencji: jak wynika z wyników w modelu w programie Excel przedłożonym przez wnioskodawcę, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy obowiązującym progu wyniosła na bazie 1 000 iteracji (wyniku nie zamieszczono w tekstowej wersji AE wnioskodawcy).

Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY.

Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – krzywa akceptowalności.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-efektywności (CEA)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W modelu zastosowano dożywni horyzont czasowy (zdefiniowany jako czas, w którym chorzy, którzy jeszcze nie umarli, osiągają wiek 100 lat. [redacted])
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie odnaleziono niezależnych analiz ekonomicznych i rekomendacji refundacyjnych zagranicznych instytucji HTA. Wybór techniki analitycznej oraz komparatora (patrz uzasadnienie w rozdziale 3.6) należy uznać za zasadny. Przyjęto prawidłową długość horyzontu czasowego, tj. horyzont dożywni. Agencja nie zgłasza również uwag do typu i struktury modelu. Dobór rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych został dobrze uzasadniony. Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii Agencji, przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów są poprawne. Nie zidentyfikowano błędów odnoszących się do ich zasadności, aktualności, wiarygodności, poprawności doboru czy poprawności ekstrakcji.

Dobór danych wejściowych w modelu wnioskodawcy, zarówno w analizie podstawowej jak i w analizę wrażliwości można uznać za prawidłowy.

Większość wykorzystanych danych zaczerpnięto z literatury bądź źródeł instytucji państwowych (dane NFZ, statystyki JGP). Jednak, należy zauważyć, że do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na MDS.

Agencja nie zidentyfikowała alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną (komentarz Agencji: opis postępowania wskazuje na walidację konwergencji, a nie walidację zewnętrzną, dlatego dalej w tekście będzie stosowana nazwa „walidacja konwergencji” – wyjaśnienie poniżej²).

W ramach **walidacji wewnętrznej**, przeprowadzono weryfikację techniczną poprawności funkcjonowania modelu. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy

² zgodnie z Wytycznymi HTA „walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań”, natomiast walidacja konwergencji polega na porównaniu modelu z „innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu i w przypadku różnic w wynikach wyjaśnieniu ich przyczyn”. Stąd, opis walidacji przeprowadzony przez wnioskodawcę wskazuje na walidację konwergencji, a nie walidację zewnętrzną.

kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, stąd Agencja nie może zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W celu wykonania **walidacji konwergencji** modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia luspaterceptu w leczeniu LR-MS w porównaniu z placebo, zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono prac spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu Agencja zidentyfikowała niespójność dotyczącą liczby przeprowadzonych iteracji w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości: w wersji tekstowej AE wnioskodawca wskazał tę liczbę jako 5 000, tymczasem w kalkulatorze dostarczonej przez wnioskodawcę liczba iteracji wynosi 1 000.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez Agencję weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym Agencja odstąpiła od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, stąd niemożliwe jest przeprowadzenie porównania założeń czy wyników pomiędzy analizami. Agencja NICE zawiesiła postępowania dotyczące wydania rekomendacji dla luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej MDS (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508>), natomiast postępowanie w agencja CADTH jest w toku (<https://cadth.ca/luspatercept-0>).

Poniżej wymieniono założenia i ograniczenia w przyjętym podejściu do modelowania i danych wejściowych wskazane przez wnioskodawcę:



[Redacted text block]

Agencja przychyliła się do ww. ograniczeń i zwraca uwagę na ich istotność w świetle interpretacji wyników AE.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania luspaterceptu (Reblozyl, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *ring sideroblasts*, RS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ), tożsamą z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta. W AWB wnioskodawcy wskazano, że wyniki z obu perspektyw są identyczne, w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w AE wnioskodawcy pacjent nie partycypuje.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023.

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (*rozdział 3.1.2.2. AWA*).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – w którym luspatercept nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej (przyjęto że stosuje się wyłącznie leczenie placebo + BSC),
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że luspatercept jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w nowej grupie limitowej. Założono, że wszyscy chorzy będą leczeni luspaterceptem, ze względu na to że będzie on jedynym możliwym skutecznym leczeniem przyczynowym w analizowanym wskazaniu. Szybkość przejmowania tynku w kolejnych latach analizy (tj. odsetek chorych leczonych luspaterceptem; uwzględniono tylko chorych zmieniających leczenie z placebo + BSC na luspatercept, ponieważ pozostali pozostający na placebo nie wpłyną na koszty analizy) określono w oparciu o opinie ekspertów. W analizie przyjęto, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do programu będzie odbywała się liniowo w ciągu dwóch lat analizy.

Przez wzgląd na niepewność oszacowania liczebności populacji docelowej poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny. Przeprowadzono również jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające główne dane wejściowe do modelu ekonomicznego. Zestawienie zmiennych testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy w *rozdziale 3.8* (Tabela 30, str. 43).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowania populacji pacjentów, obejmującej wszystkich, u których wnioskowana technologia może być stosowana, oraz populacji docelowej zostały oparte o dane z polskiej praktyki klinicznej na podstawie opinii ekspertów, a także opracowań literaturowych (polskie – *Budziszewska 2017, Mądry 2015*, zagraniczne dane dla beta-talazemii – *Kattamis 2020*), oraz danych GUS.

Przy szacowaniu populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją uwzględniono, że tylko część osób kwalifikujących się do leczenia LUS rzeczywiście otrzyma tą terapię. Spodziewaną liczbę pacjentów leczonych w I i II roku od wprowadzenia do refundacji Reblozylu, określono w oparciu o wyniki badania ankietowego (średnia z opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę [redacted]).

Koszty

W analizie wykorzystano dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych z analizy ekonomicznej (szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA). Kategorie kosztowe:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Nie uwzględniano kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych w momencie zachorowania (mediana wieku wynosi 65-75 lat) i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywności.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Reblozyl wiązać się będzie z [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji. Przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są tożsame. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	(min: [redacted] – max: [redacted])	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	(min: [redacted] – max: [redacted])	(min: [redacted] – max: [redacted])

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane uzyskane przez Agencję oraz przeprowadzone obliczenia własne mogą sugerować niedoszacowanie populacji przez wnioskodawcę, jednak oszacowania Agencji są obarczone znacznymi ograniczeniami i uproszczeniami, przez co Agencja uznała oszacowania wnioskodawcy jako wystarczająco wiarygodne.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w <i>rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu</i> niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia przyjęto na podstawie opinii ekspertów, jednak w analizie wrażliwości nie testowano wartości skrajnych oszacowanych przez ekspertów (w analizie podstawowej przyjęto średnią wartość).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie występowało do NFZ o dane dot. sprzedaży leków.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W AWB wnioskodawcy nie odnaleziono oszacowań dot. ilości opakowań leku dla obydwu wnioskowanych dawek dla przyjętej liczebności populacji w założonym horyzoncie, stąd nie ma możliwości oceny spójności z danymi określającymi roczną wielkość dostaw podanych we wniosku
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów. Uzasadnienie zamieszczono w <i>rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji</i> .
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w <i>rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji</i> .
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów obarczonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu ekonomicznego, m.in. liczebność populacji, koszty, masa ciała pacjentów, przeżycie całkowite. Szczegóły w <i>rozdziale 6.3.2</i> .

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Reblozyl ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej zgodnie art. 15 ustawy o refundacji. Według wnioskodawcy leku Reblozyl nie można

zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, ponieważ brak jest grupy limitowej zawierającej leki: o tej samej nazwie międzynarodowej, lub o innej nazwie międzynarodowej ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do luspaterceptu; leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do luspaterceptu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Wskazano również, że w AKL wykazano dodatkowe efekty zdrowotne uzyskiwane podczas stosowania luspaterceptu w porównaniu do placebo. Agencja nie zgłasza uwag do tej argumentacji.

Kategoria odpłatności w analizie wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Nie zaproponowano RSS. (*rozdział 3.1.2.3. niniejszej AWA*)

W AWB wykorzystano dane kosztowe z AE niniejszej AWA, które oceniano w *rozdziale 5.3.2*

W modelu wnioskodawcy wykorzystano opinie ekspertów klinicznych, których posłużyły do parametryzacji modelu w analizie ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

Założenia AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oparte o dane literaturowe dla populacji polskiej oraz wyniki badania ankietowego ekspertów. W toku prac Agencja pozyskała dodatkowe dane z baz NFZ, dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem MDS klasyfikowanych wg ICD10 jako D46 (wraz z podkodami) w latach 2018-2020. Na ich podstawie wyodrębniono dane dotyczące liczby unikalnych pacjentów (unikalne numery PESEL, jako rozpoznanie główne lub współistniejące) dla każdego roku, które wyniosły 11 565, 12 201 i 11 025 osób (średnia 11 597) odpowiednio w latach 2018, 2019 i 2020. Natomiast wykorzystane w AWB wnioskodawcy źródło wskazywało na roczną chorobowość MDS w Polsce na poziomie 11,5 na 100 tys. osób (*Budziszewska 2017*), co pozwoliło wnioskodawcy na oszacowanie liczby chorych na MDS w Polsce na 4 400 osób. Obliczona przez Agencję liczba chorych z MDS w Polsce jest [redacted] niż oszacowana przez wnioskodawcę, co wynika z różnicy metodologicznej przyjętej przez analityków oraz zastosowanej w publikacji *Budziszewska 2017*. W artykule tym opisano wykorzystanie danych NFZ z dłuższego okresu oraz „przyjęto regułę, że tylko pacjenci, którzy w systemie publicznej opieki zdrowotnej pojawili się co najmniej 2-krotnie, mogą być traktowani jako chorzy z danym rozpoznaniem, co tym samym oznacza zachorowanie na daną chorobę”, a także „chorobowość rejestrowaną oszacowano na 31 grudnia 2014 roku, co oznacza, że za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów zaklasyfikowanych w grupie nowych przypadków zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31 grudnia 2014 roku”. Dodatkowo ankietowy przez Agencję ekspert kliniczny, [redacted], wskazał na [redacted] liczebność populacji korzystającej z ocenianej technologii lekowej w pierwszych dwóch latach, niż ta przyjęta w AWB wnioskodawcy (*rozdział 3.3. niniejszej AWA*). Biorąc pod uwagę powyższe, Agencja uznała, że dane z artykułu *Budziszewska 2017* opracowane przez specjalistów są na tyle wiarygodne, że podjęto decyzję o przedstawieniu jedynie liczebności populacji docelowej z wykorzystaniem danych pozyskanych przez Agencję oraz wg założeń wnioskodawcy, nie przeliczając kosztów wpływu na budżet (szczegółowe wyniki obliczeń przedstawiono w *rozdziale 6.3.3. niniejszej AWA*).

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją leku Reblozyl nie będzie mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, wnioskodawca przyjął, że realizacja nowego programu będzie odbywać się w tych samych ośrodkach co realizacja innego, zbliżonego programu leczenia MDS (B.84), w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych i koszty będzie pomijalnie mały (*rozdział 6 AWB wnioskodawcy, str. 56*). Analizując aspekty społeczne i etyczne opisano, że spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępności do nowoczesnej i rekomendowanej opcji terapeutycznej (luspatercept opisano jako odpowiedź na niezaspokojone potrzeby docelowej populacji pacjentów). Wskazano również, iż terapia luspaterceptem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych jak każde leczenie, a jego zastosowanie należy poprzedzić szczegółową informacją dla pacjenta. Szczegółową ocenę aspektów etycznych i społecznych dotyczącej stosowania luspaterceptu we wnioskowanej populacji przedstawiono w *rozdziale 7* oraz *rozdziale 10.2 AWB wnioskodawcy (str. 57, 77-79)*.

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Nie testowano parametru spodziewanej realnej liczebności chorych leczonych luspaterceptem, którego wysokość przyjęto na w oparciu o wyniki badania ankietowego – wykorzystano średnią z podanych wartości. W opinii Agencji, w ramach analizy wrażliwości właściwym byłoby testowanie wpływu wariantów skrajnych podanych przez ekspertów, gdyż parametr ten może mieć znaczący

wpływ na wynik analizy (zmian liczby leczonych pacjentów będzie miała wpływ na zmianę wysokości wydatków inkrementalnych, o podobnym charakterze jak w wariancie maksymalnym i minimalnym liczebności populacji).

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz opiniach ekspertów klinicznych. Przejmowanie rynku przez luspatercept oparto na opiniach ekspertów klinicznych. Ze względu na niepewność oszacowania poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.”
- „Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie niedyskontowanych wyników kosztowych w I i II roku modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna) — takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).”
- [redacted]. Nie uwzględniono kosztów niemedycejszych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.”

Agencja przychyliła się do ww. ograniczeń i zwraca uwagę na ich istotność w świetle interpretacji wyników AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów obciążonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu ekonomicznego. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy w *rozdziale 3.8* (Tabela 30, str. 42-44).

Największy wpływ na wyniki analizy miały parametry dotyczące [redacted].

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny [zł]		Zmiana kosztów inkrementalnych wz. analizy podstawowej	
			I rok	II rok	I rok	II rok
Wartość z analizy podstawowej	n.d.	n.d.	[redacted]	[redacted]		
Liczebność populacji (wariant minimalny i maksymalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1 – prawdopodobieństwa przejść po przerwaniu leczenia LUS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2 – Czas trwania odpowiedzi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zapadalność na AML – SA 3 – wg ryzyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- SA 4 – wg stanów						
SA 5 – przeżycie całkowite						
Koszty - SA 6 – pomniejszone - SA 7 – powiększone	Koszty oszacowane do modelu (poza kosztem LUS dostarczonym przez Wnioskodawcę)	- 20%				
		+ 20%				
Masa ciała - SA 8 – zmniejszona - SA 9 – zwiększona	Masa ciała wg danych z badania MEDALIST	- 10%				
		+ 10%				

Szczegółowe wyniki dla wariantu maksymalnego i minimalnego przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdziałach 4.2.2 oraz 4.2.3 (str. 49–53).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych pozyskanych przez Agencję, analitycy dokonali oszacowania liczebności populacji docelowej. W obliczeniu wykorzystano model wnioskodawcy, gdzie w miejsce liczby chorych na MDS w Polsce (ok. 4 400 osób wg. AWB wnioskodawcy, rozdział 3.1.2, str. 13 – 17), podstawiono średnią liczbę unikalnych pacjentów z lat 2018 – 2020 z rozpoznaniem D46 (wraz z podkodami), tj. 11 597 (rozdział 6.3.1. niniejszej AWA).

Tabela 58. Liczebność populacji – obliczenia Agencji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* pozostawiono na podstawie oszacowań ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę

W obliczeniach Agencji liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniosła [redacted] osób w I roku analizy, a pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym [redacted] osób w I roku oraz [redacted] osób w II roku analizy (w oszacowaniach AWB liczby te wyniosły odpowiednio: [redacted], [redacted] oraz [redacted] osób). Uzyskane wyniki są [redacted] niż te przedstawione w analizach wnioskodawcy, jednak należy zwrócić uwagę że oszacowania Agencji obarczone są znacznymi ograniczeniami, ze względu na przyjęcie uproszczonych założeń.

W związku z ograniczeniami danych uzyskanych przez Agencję oraz metodyki przeliczeń liczebności populacji przyjętej przez analityków, która różniła się znacznie od metodyki obliczeń opisanej w wykorzystanych w AWB wnioskodawcy źródłach (współczynnik chorobowości – *Budziszewska 2017*), Agencja odstąpiła od przeprowadzania przeliczenia wyników wpływu na budżet w ramach obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, stosowania luspaterceptu w leczeniu dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wskazano, że, wyniki perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są tożsame. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2022.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] płatnika publicznego o [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy. Analiza wrażliwości potwierdza wnioski z analizy podstawowej, w każdym sprawdzanym wariantcie, następuje [redacted] płatnika publicznego. Głównymi parametrami mającymi wpływ na wyniki w analizie wrażliwości jest [redacted]

[REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że wnioskowane wskazanie należy do chorób rzadkich a luspatercept jest lekiem sierocym zarejestrowanym w jej leczeniu. Wnioskodawca zaznacza, że lek ten jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby.

Dotychczas w Agencji nie oceniano innych wniosków refundacyjnych we wskazaniu określonym we wniosku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Reblozyl spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Proponowane w ramach AR wnioskodawcy rozwiązanie wykorzystuje możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników. Analizę wykonano w horyzoncie 2-letnim odpowiadającym horyzontowi AWB;

Oszacowana kwota uwolnionych środków wyniesie .

Wprowadzenie przedstawionego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją leku Reblozyl w ocenianym programie lekowym (wskazane w AR oszczędności są wyższe, niż szacowane w analizie podstawowej AWB dodatkowe wydatki płatnika publicznego).

Tabela 59. Roczne koszty refundacji i szacowane oszczędności w zestawieniu z wynikami AWB.

	Redukcja ceny *	Kwota refundacji w okresie 12 mies., [PLN] **	Kwota refundacji po redukcji [PLN]	Oszczędności / wydatki [PLN]	
Wynik AWB (wzrost wydatków płatnika)					
* przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiedn ka refundowanego w danym wskazaniu					
** Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. styczeń 2020-styczeń 2021					

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi Agencji:

- Należy zwrócić uwagę, że co prawda kryteria kwalifikacji do programu nie wyłączają pacjentów z mutacją del5q oraz pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem, to takich pacjentów wykluczano z badania MEDALIST.;
- W badaniu MEDALIST w grupie [redacted] tymczasem program lekowy przewiduje udział pacjentów od 18 rż.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Reblozylu (luspatercept) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością RS, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.07.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych: luspatercept, reblozyl. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument G-BA 2021, w którym nie wskazano jednoznacznie czy rekomendacja jest pozytywna lub negatywna, natomiast zamieszczono informację, że „G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści ze stosowania luspaterceptu jako niewymierny, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację efektów”.

W pozostałych agencjach oraz instytucjach proces oceny zawieszono (NICE), jest w trakcie (CADTH), lub zawarto informację, że brak zatwierdzenia wynika z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (AWMSG).

Dodatkowo, w APD wnioskodawcy podano informację o odnalezieniu pozytywnej rekomendacji wydanej przez *Zorginstituut Nederland*³, jednak zakres podanej informacji uniemożliwia weryfikację treści.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla Reblozyl (luspatercept)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Anemia spowodowana MDS	Proces zawieszony w 2020 roku.
AWMSG 2020	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadowalającą odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	Z powodu braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny luspatercept (Reblozyl) nie może zostać zatwierdzony do stosowania.
CADTH 2021	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji (wymagającą przetoczeń co najmniej dwóch jednostek KKCz w ciągu 8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) od bardzo niskiego do pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadowalającą odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	Proces oceny w toku.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021 / IQWiG 2020	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadowalającą odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści jako niewymierny, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację efektów.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy uwzględniono w wyszukiwaniu instytucje: szwedzką (SBU) oraz norweską (*Kunnskapssenteret*), w których nie odnaleziono informacji o rekomendacjach finansowych, a także kanadyjską INESS (*Institut national d'excellence en sante et en services sociaux*), gdzie proces oceny jest w toku.

³ Źródło podane w APD wnioskodawcy: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen> (stan na 19.04.2021)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.05.2021, znak PLR.4500.1200.2020.23.KKL, PLR.4500.1201.2020.23.KKL (data wpływu do AOTMiT: 18.05.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie Analizy Weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT, na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688251,
- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688244

stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.06.2021, znak OT.4231.26.2021.TG.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.07.2021 r. (znak pisma w SOLR: PLR.4500.1200.2020.25.BWI z dnia 20.07.2021 r.)

Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zespoły mielodysplastyczne kwalifikowane są do rozpoznania D.46 – zespoły mielodysplastyczne. Do kodu D.46 zaliczają się następujące podkody:

- 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, nie określona,
- D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne,
- D46.9 zespół mielodysplastyczny, nie określony.

Oceniany program lekowy obejmuje pacjentów z rozpoznaniem D.46.1 – „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD - 10 D46.1)”.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych oraz dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce, jako komparator w populacji docelowej dla produktu leczniczego Reblozyl przyjmuje placebo ze względu na brak skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce we wnioskowanej populacji.

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność leczenia luspaterceptem w odniesieniu do placebo oceniono na podstawie 1 randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego MEDALIST. Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maja 2018 (mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 stycznia 2019 (mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipca 2019 (mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [6,0-172,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,0-103,0] tyg. w PLA).

Poniżej przedstawiono wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wybranych drugorzędowych punktów końcowych (pozostałe wyniki znajdują się w rozdz. 4.2, str. 30-47)

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności to odpowiedź na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) zdefiniowanej, jako brak KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24. Z kolei niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 to główne drugorzędowe punkty końcowe badania MEDALIST.

Dla daty odcięcia 8 maja 2018 r. obserwowano:

- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz zdefiniowanej jako brak przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8].
- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (główne drugorzędowe punkty końcowe) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10]).
- mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (u pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy) w tyg. 1-24 wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo. Ponadto odpowiedź u 22 pacjentów (14%) w grupie luspaterceptu (niezależność od przetoczeń KKCz przez ≥ 8 tygodni, przy kryterium spełnianym w tygodniach od 1 do 24) utrzymała się przez 1 rok

Dla daty odcięcia 7 stycznia 2019 r. obserwowano:

- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (47% vs 16%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,74 [95%CI: 2,37; 9,48], p<0,0001, RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,43], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 6].
- mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (≥8 tyg. w tygodniach 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6–50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9–NE] tygodnia w grupie placebo.

Dla daty odcięcia 1 lipca 2019 r. obserwowano:

- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8].
- istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (główne drugorzędowe punkty końcowe) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10]).
- mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-24 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w tyg. 1-24) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo, a mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-48 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w tyg. 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6–50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9–NE] tygodnia w grupie placebo.
- mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipca 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz ≥8 tyg. w całym okresie badania) wyniosła 79,9 [95%CI: 53,7; 112,3] tyg. w grupie LUS i 21,0 [95%CI: 10,9; NE] tyg. w grupie PLA, HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149], p=ns.

- mediana czasu trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o $\geq 50\%$ wyniosła 131,6 tyg. w grupie luspaterceptu, a w grupie placebo była niemożliwa do oszacowania z powodu zbyt wielu pacjentów przerywających leczenie.

Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. W momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. (EMA Reblozyl AR) żyło jeszcze 141 [92%] chorych w ramieniu LUS i 67 [88%] w ramieniu PLA, tj. wystąpiło odpowiednio 12 i 9 zgonów, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,763 [95%CI: 0,318; 1,829], p=ns (brak istotności statystycznej, ang. non-significant). W momencie daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. (NCT02631070), mediana czasu obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla luspaterceptu i 26,1 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,754 [95%CI: 0,413; 1,375], p=ns.

Mediana czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. W momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. (EMA Reblozyl AR) chorych bez progresji było jeszcze 150 [98%] w ramieniu LUS i 75 [99%] w ramieniu PLA, tj. progresję do AML miało odpowiednio 3 i 1 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=1,573 [95%CI: 0,163; 15,192], p=ns.

Dla ostatniej daty odcięcia tj. 1 lipca 2019 r. u pacjentów w grupie luspaterceptu średnia ocena globalna jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w tyg. 25 i na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych była mniejsza w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo, ale wynik nie był istotny statystycznie, odpowiednio: -1,8 vs +0,5 pkt, MD=-2,30 [95%CI: -8,73, 4,13], p=ns oraz -12,0 vs -3,4 pkt, MD=-8,60 [95%CI: -18,87, 1,67], p=0,10).

Analiza bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego MEDALIST bezpośrednio porównującego luspatercept z placebo. Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maja 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 stycznia 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipca 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [6,0-172,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,0-103,0] tyg. w PLA).

Zgon lub progresja

Dla daty odcięcia 8 maja 2018 r. odsetek chorych, u których raportowano zgon był zbliżony w grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,63 [95%CI: 0,25; 1,58], p=ns, RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,04], p=ns, NNH=na). Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML były zbliżone w grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=0,49 [95%CI: 0,03; 8,00], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns, NNH=na oraz OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na).

Dla daty odcięcia 7 stycznia 2019 r. odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML był zbliżony w grupach luspaterceptu i placebo (OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na).

Dla daty odcięcia 1 lipca 2019 r. odsetek chorych, u których raportowano zgon był zbliżony w grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,69 [95%CI: 0,35, 1,35], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,17, 0,05], p=ns, NNH=na).

Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML były zbliżone w grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=1,25 [95%CI: 0,24; 6,60], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05], p=ns, NNH=na oraz OR=0,74 [95%CI: 0,12; 4,53], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNH=na).

Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia dla ostatniej daty odcięcia tj. 1 lipca 2019 r. występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo a ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

W ramach poszczególnych, najczęściej występujących (u co najmniej 20% pacjentów) rodzajów zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano:

- dla daty odcięcia 8 maja 2018 r.: zmęczenie: OR=2,42 [95%CI: 1,14; 5,14], p=0,02, RD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,24], p=0,01, NNH=8 [95%CI: 5; 27]; biegunka: OR=2,82 [95%CI: 1,18; 6,69], p=0,02, RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,006, NNH=8 [95%CI: 5; 27]; nudności: OR=2,96 [95%CI: 1,18; 7,46], p=0,02,

RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,006, NNH=9 [95%CI: 5; 28]; zawroty głowy: OR=4,39 [95%CI: 1,49; 12,97], p=0,007, RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,0005, NNH=7 [95%CI: 5; 16];

- dla daty odcięcia 1 lipca 2019 r.: zmęczenie: OR=2,54 [95%CI: 1,23; 5,25], p=0,01, RD=0,16 [95%CI: 0,05; 0,26], p=0,004, NNH=7 [95%CI: 4; 21]; astenia: OR=2,46 [95%CI: 1,12; 5,40], p=0,02, RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], p=0,01, NNH=8 [95%CI: 5; 34]; biegunka: OR=3,32 [95%CI: 1,47; 7,49], p=0,004, RD=0,18 [95%CI: 0,08; 0,27], p=0,0005, NNH=6 [95%CI: 4; 14]; nudności: OR=3,33 [95%CI: 1,33; 8,34], p=0,01, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,23], p=0,002, NNH=7 [95%CI: 5; 19]; zawroty głowy: OR=5,14 [95%CI: 1,75; 15,09], p=0,003, RD=0,17 [95%CI: 0,09; 0,25], p<0,0005, NNH=6 [95%CI: 4; 12]; ból pleców: OR=3,46 [95%CI: 1,29; 9,33], p=0,01, RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p=0,002, NNH=8 [95%CI: 5; 22];

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie luspaterceptu w połączeniu z BSC w miejsce skojarzenia placebo z BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania luspaterceptu w połączeniu z BSC vs placebo z BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wartość ICER oszacowano na [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progua⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] dla opakowania 25 mg oraz [redacted] dla opakowania 75 mg. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem w AK wnioskodawcy badania RCT, gdzie wykazano przewagę luspaterceptu nad placebo (jednakże w obu ramionach stosowano dodatkowo BSC) w populacji docelowej (badanie MEDALIST), a ponadto w związku z brakiem refundowanych technologii lekowych stanowiących aktywne leczenie w analizowanym wskazaniu, w opinii Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na budżet systemu ochrony zdrowia, stosowania produktu leczniczego Reblozyl w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, oraz spełniają kryteria włączenia do programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ), tożsamą z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023. Wnioskuje się o refundację w ramach nowej grupy limitowej. Nie zaproponowano RSS.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Reblozyl wiązać się będzie [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy miały parametry dotyczące liczebności [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, że co prawda kryteria kwalifikacji do programu nie wyłączają pacjentów z mutacją del5q oraz pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem, to takich pacjentów wykluczano z badania MEDALIST. Ponadto w badaniu MEDALIST w grupie [redacted] tymczasem program lekowy przewiduje udział pacjentów od 18 rż. Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.07.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych: luspatercept, reblozyl. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument G-BA 2021 w którym nie wskazano jednoznacznie kierunku pozytywnego/negatywnego: „G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści ze stosowania luspaterceptu jako niewymierny, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację efektów”.

⁴ 155 514 PLN/QALY

W pozostałych agencjach oraz instytucjach proces oceny zawieszono (NICE), jest w trakcie (CADTH), lub zawarto informację że brak zatwierdzenia wynika z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (AWMSG).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W ramach analizy klinicznej (AKL): AKL zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AKL nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat leków stosowanych w ramach BSC (m. in. antybiotykoterapia, leczenie przeciwwirusowe etc.) oraz sposobu i poziomu ich finansowania.</p>	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, że „(...) BSC nie jest technologią opcjonalną, dlatego, że luspatercept nie będzie zastępował BSC, a stosowanie BSC było możliwe w obu ramionach badania klinicznego MEDALIST. Luspatercept w tej grupie chorych stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną.” Niemniej jednak wnioskodawca doprecyzował informacje na temat leków stosowanych w ramach BSC oraz sposobu i poziomu ich finansowania.
<p>W ramach analizy klinicznej (AKL): Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przeglądu nie uwzględniono nw. publikacji, odnalezionych przez Agencję: • Platzbecker, U; Zhu, Y; Ha, X; Risueno, A; Chan, E; Zhang, G; Dunshee, DR; Acar, M; Shetty, JK; Ito, R; et al. Effect of luspatercept on biomarkers of erythropoiesis in patients(pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the medalist trial. Blood 2020; 136 (SUPPL 1): 38-39 (https://doi.org/10.1182/blood-2020-136705) • Komrokji, RS; Platzbecker, U; Fenaux, P; Garcia-Manero, G; Mufti, GJ; Santini, V; Diez-Campelo, M; Finelli, C; Jurcic, JG; Greenberg, PL; et al. Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ringsideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): a retrospective analysis from the medalist study. Blood 2020; 136 (SUPPL 1): 13-15. (https://doi.org/10.1182/blood-2020-137232) • Oliva, EN; Platzbecker, U; Garcia-Manero, G; Mufti, GJ; Santini, V; Sekeres, MA; Komrokji, RS; Shetty, JK; Tang, D; Guo, S; et al. Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the medalist study. Blood 2020; 136 (SUPPL 1): 10-12 (https://doi.org/10.1182/blood-2020-136276) • Platzbecker, U.; Germing, U.; Giagounidis, A.; Gotze, K.; Kiewe, P.; Mayer, K.; Ottmann, O.; Radsak, M.; Wolff, T.; Haase, D.; Hankin, M.; Wilson, D.; Zhang, X.; Sherman, M.; Attie, K.; Laadem, A. Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): Preliminary results from a phase 2 study. Leukemia Research / 2015; 39 (SUPPL. 1): S25 (https://doi.org/10.1016/S0145-2126(15)30054-0)</p>	TAK	Wersje analiz przekazane przy piśmie z dnia 13 maja 2021 r. za pośrednictwem systemu SOLR uwzględniają ww. publikacje, za wyjątkiem Platzbecker 2015, który dotyczy badania PACE-MDS. Wnioskodawca tłumaczył, że publikację tę wykluczono z opracowania ze względu na brak placebo w badaniu.
<p>W ramach analizy klinicznej (AKL): Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnił charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. E Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AKL nie opisano interwencji, którym zostały poddane osoby w badaniu w ramieniu komparatora w formie tabeli, tj. AKL nie zawiera dokładnego opisu leków wchodzących w skład BSC, np. dawkowania, schemat podawania czy warunków przerwania leczenia.</p>	TAK	Wnioskodawca doprecyzował brakujące informacje.
<p>W ramach analizy klinicznej (AKL): Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> na stronie EudraVigilance (www.adrreports.eu) odnaleziono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Reblozyl.</p>	TAK	Wersje analiz przekazane przy piśmie z dnia 13 maja 2021 r. za pośrednictwem systemu SOLR uwzględniają aktualne na dzień złożenia wniosku informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, w tym dostępne na stronie EudraVigilance (www.adrreports.eu) – tab. 53 AKL EMA – zgłoszenia o

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących luspatercept. Niezgodność ta została umieszczona omyłkowo.
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> dane zawarte w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Odnaleziono zarządzenia Prezesa NFZ wydane przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, które nie zostały uwzględnione w analizach, tj.: Zarządzenie Nr 196/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962020dgl,7273.html), Zarządzenie Nr 142/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1422020dgl,7233.html) oraz Zarządzenie Nr 116/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1162020dgl,7213.html).</p>	TAK	Analizy uwzględniają aktualne na dzień złożenia wniosku Zarządzenia NFZ: Zarządzenie nr 53/2021/DGL, Zarządzenie nr 59/2021/DGL, Zarządzenie nr 72/2021/DGL, Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ, Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ i Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ.
<p>Analiza podstawowa nie zawiera oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust.2 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> określoną w zapisie cenę zbytu netto oszacowano dla nieaktualnego na dzień złożenia wniosku progu opłacalności tj. 147 024 zł. Aktualne na dzień złożenia wniosku próg opłacalności wynosi 155 514 zł. (https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/).</p>	TAK	Analizę progową przeprowadzono dla aktualnego na dzień złożenia wniosku progu opłacalności wynoszącego 155 514 zł.
<p>Analiza wrażliwości zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wrażliwości dla parametru „masa ciała” przyjęto założenie dotyczące jej zmiany o +/- 10% bez stosownego uzasadnienia.</p>	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, że przyjęte założenia (+/-10%) mają charakter arbitralny, mają na celu pokazanie w uproszczeniu zależności między masą ciała, a uzyskanym ICUR. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyn ki dla zmiany [redacted] (odchylenie standardowe dla masy ciała wynosi w badaniu MEDALIST)
<p>Do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych i przeglądu systematycznego użyteczności stosuje się wymogi: opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W diagramie QUOROM/PRISMA na Ryc. 17 zidentyfikowano niespójności dotyczące liczebności rekordów. Na etapie „Wstępnie zidentyfikowane prace” wykazano w sumie 21 prac, na kolejnym etapie „Selekcja na podstawie abstraktów i tytułów” wykazano w sumie 30 prac, a po odrzuceniu w sumie 8 prac na etapie „Prace odrzucone na podstawie przeglądu abstraktów i tytułów” do etapu „Przegląd pełnych tekstów” zakwalifikowano w sumie 13 prac.</p>	TAK	Wnioskodawca opisał szczegółowo selekcję badań na podstawie diagramu.
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W AKL w piśmiennictwie znalazła się pozycja bibliograficzna pt.: „FDA Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) http://www.adrreports.eu/en/index.html (stan na 07.10.2020)”, której zapis i stopień szczegółowości cytowania uniemożliwia jednoznaczną identyfikację. W analizach zidentyfikowano odwołania do publikacji „Dane Wnioskodawcy” / „Dane wewnętrzne Wnioskodawcy”, których nie wymieniono w piśmiennictwie. 	TAK	Wnioskodawca doprecyzował brzmienie referencji oraz wskazał źródła pochodzenia poszczególnych wyników.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W ramach wskazania źródeł danych: Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AE i BIA wykorzystano opinie anonimowych ekspertów. Zgodnie z Rozporządzeniem wymagane jest podanie danych osobowych autorów opinii.</p>	TAK	Wnioskodawca udostępnił Agencji dane osobowe ekspertów klinicznych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie zidentyfikowano

Analiza problemu decyzyjnego:

- czas obserwacji badań włączonych do AKL nie pozwalał na wykrycie wszystkich różnic między interwencjami (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 2.5. Efekty zdrowotne*).
- mediany przeżycia całkowitego i czasu do progresji do AML nie były możliwe do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odciążenia danych (*AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.2 oraz 5.1.3, str. 76-77*).
- dla niezależności od przetoczeń KKCz ≥ 8 tyg. (tyg. 1-24) przeprowadzono analizę w podgrupach chorych z różną charakterystyką początkową (*AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.1.1.1, str. 65-68*).

Analiza kliniczna:

- nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 3.1.1. Źródła danych*).
- przedstawiono zdarzenia niepożądane interwencji, lecz nie wymieniono działań niepożądanych (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 3.3.2. Zakres analizy bezpieczeństwa*).
- nie zapewniono dostępu do wszystkich danych cząstkowych (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 3.4 Przedstawienie wyników*).

Analiza ekonomiczna:

- nie przedstawiono oddzielnie i nie oceniono danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (*Wytyczne AOTMiT, rozdział 4.6 Ocena wyników zdrowotnych*)

Analiza wpływu na budżet: nie zidentyfikowano.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Fenau 2018** Fenau P, et al. The MEDALIST trial: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 1.
- Fenau 2018a** Fenau P, et al. The MEDALIST Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Associated Anemia With Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. 60th ASH Annual Meeting & Exposition Plenary Session: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2018/12/MEDALIST-ASH-Oral-Presentation-2-Dec-2018-FINAL-FOR-UPLOAD.pdf> (prezentacja).
- Fenau 2019** Fenau P, et al. Assessment of longer-term efficacy and safety in the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled MEDALIST trial of luspatercept to treat anemia in patients (Pts) with revised international prognostic scoring system (IPSS-R) very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 841.
- Fenau 2019a** Fenau P, et al. Assessment of Longer-Term Efficacy and Safety in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled MEDALIST Trial of Luspatercept to Treat Anemia in IPSS-R Very Low-, Low-, or Int-Risk RBC Transfusion-Dependent MDS with Ring Sideroblasts. 61st ASH Annual Meeting & Exposition: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-MEDALIST-long-term-analysis-Fenau-oral-7-Dec-2019V2.pdf> (prezentacja).
- Fenau 2019b** Fenau P, et al. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*. 2019 Feb 21;133(8):790-794. doi: 10.1182/blood-2018-11-876888. Epub 2019 Jan 2.
- Fenau 2020** Fenau 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/
- Fenau 2020a** Fenau, P, et al. (2020). "MDS-171: Effects of Luspatercept on Serum Ferritin in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial." *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20*((Fenau P.; Adès L.) Service d'Hématologie Séniors, Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7, Paris, France): S317.
- Fenau 2020b** Fenau P, et al. Effects of Luspatercept on Serum Ferritin in Patients (Pts) with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial. *HemaSphere 2020;4*(Suppl1):359-60(EP807).
- Garcia-Manero 2019** Garcia-Manero G, et al. Hematologic Improvement-Neutrophil and -Platelet in the MEDALIST Trial: Multilineage Data from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 4243.
- Garcia-Manero 2019a** Garcia-Manero G, et al. Hematologic Improvement-Neutrophil and -Platelet in the MEDALIST Trial: Multilineage Data From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. 61st ASH Annual Meeting & Exposition: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Garcia-Manero-MEDALIST-multilineage-data-1.pdf> (plakat).
- Komrokji 2020** Komrokji, RS, et al. (2020). "Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ringsideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): Aretrospective analysis from the MEDALIST study." *Blood 136*(SUPPL 1): 13-15.
- Komrokji 2020a** Komrokji RS, et al. (2020). "MDS-280: Longer-Term RBC Transfusion Reduction in the Phase 3 MEDALIST Study of Luspatercept in Patients with Lower-Risk MDS (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS)." *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20*((Komrokji R.S.) Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, United States): S322.
- Komrokji 2020b** Komrokji RS, et al. Longer-Term Red Blood Cell (Rbc) Transfusion Reduction in the Phase 3 Medalist Study of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS). *HemaSphere 2020;4*(Suppl1):363(EP813).
- Mufti 2020** Mufti, GJ, et al. (2020). "Assessment of longer-term efficacy, safety, and haematological improvement in the phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled MEDALIST trial of luspatercept to treat anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions." *British Journal of Haematology 189*((Mufti G.J.) Department of Haemato-Oncology, King's College London, London, United Kingdom): 140.
- Mufti 2020a** Mufti, GJ, et al. (2020). "Luspatercept significantly reduces red blood cell transfusion burden, regardless of gene mutation frequency, spectrum, and prognostic significance, among patients with lower-risk myelodysplastic syndromes enrolled in the MEDALIST trial." *British Journal of Haematology 189*((Mufti G.J.) Department of Haemato-Oncology, King's College London, London, United Kingdom): 149-150.
- NCT02631070** ClinicalTrials.gov. A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070?term=MEDALIST&rank=1> (dostęp: 08.07.2021 r.).

Oliva 2020	Oliva, EN, et al. (2020). "Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the MEDALIST study." <i>Blood</i> 136(SUPPL 1): 10-12. (https://doi.org/10.1182/blood-2020-136276)
Platzbecker 2016	Platzbecker U, et al. A phase 3, randomized, double-blind study of luspatercept (ACE-536) in patients (pts) with Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions: The MEDALIST trial. <i>J Clin Oncol</i> 34, 2016 (suppl; abstr TPS7076).
Platzbecker 2019	Platzbecker U, et al. Luspatercept Significantly Reduces Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden, Regardless of Gene Mutation Frequency, Spectrum, and Prognostic Significance, Among Patients (Pts) with LR-MDS Enrolled in the MEDALIST Trial. <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 2999.
Platzbecker 2019a	Platzbecker U, Dunshee D, Komrokji RS, et al. Luspatercept Significantly Reduces Red Blood Cell Transfusion Burden, Regardless of Gene Mutation Frequency, Spectrum, and Prognostic Significance, Among Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Enrolled in the MEDALIST Trial. 61st ASH Annual Meeting & Exposition: http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Platzbecker-MEDALIST-Mutational-analysis.pdf (plakat).
Platzbecker 2020	Platzbecker, U, et al. (2020). "MDS-175: Assessment of Dose-Dependent Response to Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 20((Platzbecker U.) Medical Clinic and Policlinic 1, Hematology and Cellular Therapy, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany): S318.
Platzbecker 2020a	Platzbecker, U, et al. (2020). "Effect of luspatercept on biomarkers of erythropoiesis in patients (pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the MEDALIST trial." <i>Blood</i> 136(SUPPL 1): 38-39, https://doi.org/10.1182/blood-2020-136705
Platzbecker 2020b	Platzbecker U, et al. Assessment of Dose-Dependent Response to Luspatercept in Patients (Pts) with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts in the Phase 3 MEDALIST Trial. <i>HemaSphere</i> 2020;4(Suppl1):362-3(EP812).
Reblozyl EMA	European Medicines Agency. Reblozyl. Assessment report. EMA/270924/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 08.07.2021 r.).
Zeidan 2020	Zeidan, AM, et al. (2020). "MDS-179: Clinical Benefit of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) and High Transfusion Burden (HTB) in the Phase 3 MEDALIST Study." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 20((Zeidan A.M.) Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine and Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, United States): S318-S319.
Zeidan 2020a	Zeidan AM, et al. Clinical Benefit of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) and High Transfusion Burden (HTB) in the Phase 3 MEDALIST Study. <i>Hemasphere</i> 2020;4(Suppl1):355-6(EP798).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ESMO 2020	Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Feb;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002. Epub 2020 Nov 19., https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1 (dostęp: 05.07.2021).
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes, Version 3.2021, (NCCN 2021): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (dostęp: 05.07.2021).
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Nice pathways. Myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-immune-system-conditions/blood-conditions#content=view-node%3Anodes-myelodysplastic-syndromes-and-myeloproliferative-disorders (dostęp: 05.07.2021 r.)
NICE GIDTA10508	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal, Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic Syndromes, Final scope: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508/documents (dostęp: 06.07.2021 r.)
PTOK 2020	Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2019 rok. Tom II. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf (dostęp: 05.07.2021 r.)
G-Ba 2021	https://www.g-ba.de/beschlusse/4666/ (data dostępu: 20.07.2021)
IQWiG 2020	https://www.iqwig.de/projekte/g20-16.html (data dostępu: 20.07.2021)
CADTH 2021	https://www.cadth.ca/luspatercept-0 (data dostępu: 20.07.2021)
NICE 2020	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508 (data dostępu: 20.07.2021)
AWMSG 2020	https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-luspatercept-reblozyl-2177/ (data dostępu: 20.07.2021)

Pozostałe publikacje

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
--------------------	--

- Budziszewska 2017** Budziszewska BK, i in. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia* 2017; 8, 2: 89–104
- ChPL Reblozyl** Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.07.2021 r.)
- Falantes 2013** Falantes JF, Calderon C, Marquez Malaver FJ, et al. Clinical prognostic factors for survival and risk of progression to acute myeloid leukemia in patients with myelodysplastic syndromes with < 10% marrow blasts and non-unfavorable cytogenetic categories. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):144-152.
- Fenau 2020_supplement** Supplementary Appendix: Fenau P, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892
- Gamper 2021** Gamper EM, Cottone F, Sommer K, et al. The EORTC QLU-C10D was more efficient in detecting clinical known group differences in myelodysplastic syndromes than the EQ-5D-3L. *J Clin Epidemiol.* 2021 Mar 19;S0895-4356(21)00088-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.015. Online ahead of print.
- Golicki 2020** Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health.* 2020 Jul;23(7):953-968. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.1825. Epub 2020 Jul 13.
- Greenberg 1997** Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88 (dostęp: 05.07.2021 r.)
- Greenberg 2012** Greenberg PL, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012 Sep 20;120(12):2454-65. Epub 2012 Jun 27 (dostęp: 05.07.2021 r.)
- Jadad 1996** Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12
- Joshi 2019** Joshi N, Hensen M, Patel S, et al. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics.* 2019 Jan;37(1):85-92. doi: 10.1007/s40273-018-0704-8
- Karnon 2008** Karnon J, Tolley K, Oyee J, Jewitt K, Ossa D, Akehurst R. Cost-utility Analysis of Deferasirox Compared to Standard Therapy With Desferrioxamine for Patients Requiring Iron Chelation Therapy in the United Kingdom. 2008 Jun;24(6):1609-21.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2020 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (stan na 01.09.2020).
- Liumbruno 2009** Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus.* 2009;7(1):49-64.
- Mądry 2015** Mądry K, i in. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta Haematol* 2015;134(2):125-34
- Malcovati 2007** Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
- Mamolo 2019** Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, et al. A real-world, cross-sectional, community survey of symptoms and health-related quality of life of adults with acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2019 Jun;15(16):1895-1909. doi: 10.2217/fo-2018-0842. Epub 2019 Mar 26.
- Matza 2020** Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Eur J Health Econ.* 2020 Apr;21(3):397-407. doi: 10.1007/s10198-019-01136-0. Epub 2019 Dec 11.
- MDS Research** MDS Global Market Sizing Research. Appendix Protocol #: MRS-MDS-GEN-GBL-1014161; 11 May 2017; Slide 68; EU-5 Approach to Treating Higher Risk MDS Patients in Non-Academic Physicians. In:2017 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).
- MEDALIST CSR** Celgene. Data on File. MEDALIST (ACE-536-MDS-001) CSR Draft 3 (29Oct2018). In:2018. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie z dnia 24 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (stan na 23.04.2021).
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komun-ktow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (dostęp 21.04.2021 r.)
- Osborne 2007** Osborne RH, De Abreu Lourenco R, Dalton A, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value Health.* 2007;10(6):451-456.
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.
Reblozyl Orphan	European Medicines Agency. Reblozyl. Orphan Maintenance Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (dostęp: 01.07.2021 r.)
Rejestr KE Reblozyl1	Rejestr sierocych produktów leczniczych Wspólnoty, Reblozyl we wskazaniu: β -talasemia, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1300.htm (dostęp: 16.07.2021 r.)
Rejestr KE Reblozyl2	Rejestr sierocych produktów leczniczych Wspólnoty, Reblozyl we wskazaniu: MDS, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1331.htm (dostęp: 16.07.2021 r.)
Rejestr KE luspatercept	Rejestr sierocych produktów leczniczych Wspólnoty, luspatercept we wskazaniu: mielofibroza, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2255.htm (dostęp: 16.07.2021 r.)
Stanworth 2020	Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. Br J Haematol.. 2020 Apr;189(2):279-290. doi: 10.1111/bjh.16347. Epub 2020 Jan 20.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (stan na 23.04.2021)
Szende 2009	Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:81.
WHO 2008	Vardiman JW, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. Epub 2009 Apr 8. (dostęp: 05.07.2021 r.)
WHO 2016	Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544 (dostęp: 05.07.2021 r.)
Yu 2020	Yu H, Zeng X, Sui M, et al. A head-to-head comparison of measurement properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in acute myeloid leukemia patients. Qual Life Res. 2021 Mar;30(3):855-866. doi: 10.1007/s11136-020-02644-w. Epub 2020 Sep 23.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadenia-prezesa/zarzadenia-prezesa-nfz/ (stan na 23.04.2021).
Zlecenie 8/2015	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 8/2015, http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3831-008-2015-zlc (stan na 23.04.2021).

15. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji.

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 31.05.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Publikacje
#12	Search: #3 and #6 and #9 Filters: English, Polish	35
#9	Search: #7 or #8	232 859
#8	Search: "anemia"[MeSH Terms]	164 890
#7	Search: anemia[Title/Abstract] OR anaemia[Title/Abstract]	154 699
#6	Search: #4 or #5	27 967
#5	Search: "myelodysplastic syndromes"[MeSH Terms]	21 664
#4	Search: myelodysplastic[Title/Abstract]	18 902
#3	Search: #1 or #2	81
#2	Search: luspatercept[Title/Abstract]	77
#1	Search: "luspatercept"[Supplementary Concept]	31

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 31.05.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Publikacje
1	exp luspatercept/	302
2	luspatercept.ab,kw,ti.	194
3	1 or 2	313
4	myelodysplastic.ab,kw,ti.	29 518
5	exp myelodysplastic syndrome/	44 682
6	4 or 5	47 887
7	exp anemia/	321 579
8	(anemia or anaemia).ab,kw,ti.	179 498
9	7 or 8	349 699
10	3 and 6 and 9	131
11	limit 10 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper or erratum))	80

Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 31.05.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Publikacje
#1	(luspatercept):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	57
#4	(myelodysplastic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 277
#5	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	719
#6	#4 or #5	2 329
#7	(anemia or anaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20 975
#8	MeSH descriptor: [Anemia] explode all trees	5 425
#9	#7 or #8	21 407
#10	#3 and #6 and #9	30

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

LECZENIE DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ ZALEŻNĄ OD TRANSFUZJI Z POWODU ZESPOŁÓW MIELODYSPLASTYCZNYCH O RYZYKU BARDZO NISKIM, NISKIM I POŚREDNIM Z OBECNOŚCIĄ PIERŚCIENIOWATYCH SYDEROBLASTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA NIEDOSTATECZNA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE ERYTROPOETYNĄ, LUB KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO TAKIEGO LECZENIA (ICD - 10 D46.1).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOM IORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia <i>luspaterceptem</i> Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki kkcw w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu); 2) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; 3) z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji <i>SF3B1</i>); 4) u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. <p>Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Reblozyl i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.</p> <p>Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (wg R-IPSS), z syderoblastami pierścieniowatymi, leczeni <i>luspaterceptem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ, jeśli w momencie włączenia u nich terapii spełnione były ww. kryteria kwalifikacji.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p> <p>3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet); 3) nadwrażliwość na <i>luspatercept</i> lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak odpowiedzi na leczenie ocenionej po 8 cyklach leczenia. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) okres niezależności od przetoczeń kkcw ≥ 8 tyg., b) zmniejszenie o co najmniej 50% liczby jednostek przetoczonych przez okres min 8 tyg. względem analogicznego okresu przed włączeniem pacjenta do programu, c) poprawa stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl wykazana w ≥ 2 kolejnych pomiarach i utrzymanej przez ≥ 8 tyg. w porównaniu do średniej z 2 pomiarów w okresie 16 tygodni poprzedzających włączenie pacjenta do programu; 2) brak zmniejszenia zależności od przetoczeń po 3 cyklach leczenia przy maksymalnym poziomie dawki <i>luspaterceptu</i>; 3) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) progresja choroby podstawowej (MDS); 5) ciąża; 6) odmowa stosowania przez kobiety mogące zajść w ciążę skutecznej metody antykoncepcji. 	<p>1. Dawkowanie Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień objęcia refundacją.</p>	<p>1. Badania dodatkowe przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) oznaczenie mutacji <i>SF3B1</i> u chorych z obecnością syderoblastów pierścieniowatych $\geq 5\%$ i $\leq 15\%$; 3) test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia u kobiet mogących zajść w ciążę. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi przed każdym cyklem leczenia. <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.