



## Rekomendacja nr 101/2021

z dnia 9 sierpnia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją leku Reblozyl (luspatercept)  
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  
nieodpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy  
nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją leku Reblozyl (luspatercept) 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 nieodpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)” na dotychczas proponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

W pierwszej kolejności wzięto pod uwagę, że wnioskodawca w swoich analizach nie zaproponował żadnego instrumentu dzielenia ryzyka pomimo faktu, iż oszacowany ICUR wyniósł [redacted] od ustawowo przyjętego progu opłacalności) oraz pomimo niepewności co do liczebności populacji docelowej (w ocenie Agencji populacja docelowa będzie większa niż przedstawiona w analizach). Przedstawione wyniki oznaczają, że płatnik musiałby się zmierzyć z nieprzewidywanymi dodatkowymi wydatkami.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa terapii mogą stanowić argument przemawiający na korzyść terapii. Kliniczna wartość luspaterceptu w przedmiotowym wskazaniu została pozytywnie oceniona w dwóch opiniach Prezesa Agencji dotyczących finansowania omawianej technologii w ramach ratunkowego dotępu do technologii lekowej. Ponadto Reblozyl był przedmiotem oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem ocenianym.



Jednakże Agencja zwraca uwagę na fakt, że 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, a analiza kliniczna zawiera dodatkowe ograniczenia, które zostały wskazane w niniejszej rekomendacji.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają luspatercept w leczeniu chorych na MDS z grupy niższego ryzyka. W tym polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zalecają stosowanie luspaterceptu u pacjentów z MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów po niepowodzeniu ESA i czynników stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. granulocyte-colony stimulating factor).

Mając na względzie powyższe argumenty kliniczne, wskazujące możliwą korzyść, jaką mogą odnieść pacjenci z finansowania wnioskowanego leczenia, Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne finansowanie leku Reblozyl (luspatercept) 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)”

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688251 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Reblozyl, (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688244 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

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*). MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS, ang. *MDS with ring sideroblasts*) 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-SLD, 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.

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).

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Aktualnie brak jest leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego też za komparator należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). 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 szpiku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i  $\beta$ -talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów z MDS.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Reblozyl jest wskazany do stosowania 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;
- dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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 leki stymulujące erytropoezę (ESA – ang. *erythropoiesis-stimulating agents*) lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych (ZN). Do badania włączono 229 pacjentów (LUS otrzymało 153 pacjentów, a PLA 76 pacjentów). W przedstawionej analizie dostępne były następujące daty odcięcia wyników:

- 8 maja 2018 (publikacja, Reblozyl EMA, ClinicalTrials i abstrakty) – mediana czasu leczenia wynosiła 49 (6-114) tyg. w LUS i 24 (7-89) tyg. w PLA, a mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla LUS i 14,3 miesiąca dla PLA;
- 7 stycznia 2019 (abstrakty konferencyjne) – mediana czasu leczenia wynosiła 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) – mediana czasu leczenia wynosiła 50,9 ( ) tyg. w LUS i 24,0 ( ) tyg. w PLA, a mediana czasu obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla LUS i 26,1 miesiąca dla PLA.

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.

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);
- NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*);
- NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*).

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*

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 (różnica nie była istotna statystycznie).

Podobnie w przypadku mediany czasu do progresji do AML, ona również 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) u 150 (98%) w ramieniu LUS i 75 (99%) w ramieniu PLA nie odnotowano progresji (różnica nie była istotna statystycznie).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST stosowanie luspaterceptu względem placebo wiązało się ze statystycznie istotną korzyścią w zakresie następujących punktów końcowych (podano wyniki dla publikacji pełnotekstowej oraz najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz):
  - Data odcięcia 8 maja 2018 r.:
    - Odnotowano większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 16 tygodni lub dłużej:
      - w tygodniach od 1 do 24 – 19% vs 4%, OR=5,69 (95%CI: 1,67; 19,34), a NNT=7 (95%CI: 5; 14);
      - w tygodniach od 1 do 48 – 28% vs 7%, OR=5,55 (95%CI: 2,10; 14,69), NNT=5 (95%CI: 4; 9);
  - Data odcięcia 1 lipca 2019 r.:
    - Odnotowano większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej:
      - w tygodniach od 1 do 24 – 28% vs 8%, OR=4,56 (95%CI: 1,84; 11,28), NNT=5 (95%CI: 4; 10);
      - w tygodniach od 1 do 48 – 33% vs 12%, OR=3,72 (95%CI: 1,72; 8,06), NNT=5 (95%CI: 4; 10);
    - Odnotowano większy odsetek chorych ze zmniejszeniem obciążenia przetoczeniami KKCz o  $\geq 50\%$  przez  $\geq 24$  tyg. (50% vs 14%): OR=5,99 (95%CI: 2,93; 12,22), NNT=3 (95%CI: 3; 5);
    - Odnotowano zmniejszenie średniej liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24 (-3,0 j. vs 0,4 j., MD=-3,40 (-95%CI: 4,77; -2,03);
- Odpowiedź erytroidalna (HI-E)
  - Data odcięcia 8 maja 2018 r. – w tyg. 1-48 obserwowano 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), NNT=3 (95%CI: 2; 4);
    - ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o  $\geq 4$  j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.): 54% vs 21%, OR=4,34 (95%CI: 2,06; 9,12), NNT=3 (95%CI: 3; 5);
    - ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl (dotyczy chorych 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), NNT=2 (95%CI: 2; 3).
  - Data odcięcia 1 lipca 2019 r. – w tyg. 1-48 obserwowano większy odsetek chorych (Komrokji 2019b) z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 (95%CI: 3,51; 13,64), NNT=3 (95%CI: 2; 4);
- Korzyść kliniczna:
  - Data odcięcia 8 maja 2018 – odnotowano 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) – 58% vs 21%, OR=5,21 (95%CI: 2,75; 9,87), NNT=3 (95%CI: 3; 4). Agencja nie zidentyfikowała tych danych w publikacji wskazanej przez wnioskodawcę.

- Data odcięcia 1 lipca 2019 – odnotowano 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) – 64% vs 26%, OR=4,99 (95%CI: 2,72; 9,16), NNT=3 (95%CI: 2; 4). Mediana czasu trwania korzyści klinicznej wynosiła odpowiednio 92,3 (zakres 8-172) tyg. vs 26,8 (zakres 8-103) tyg.
- Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb)
  - Data odcięcia 8 maja 2018 r oraz 1 lipca 2019 r. – odnotowano większe odsetki chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl:
    - w tyg. 1-24 – 35% vs 8%, OR=6,36 (95%CI: 2,59; 15,61), NNT=4 (95%CI: 3; 6);
    - w tyg. 1-48 – 41% vs 11%, OR=5,95 (95%CI: 2,67; 13,24), NNT=4 (95%CI: 3; 5).
- Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych
  - Data odcięcia 8 maja 2018 r. – odnotowano większy odsetek chorych ze średnim bezwzględny wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – 81% vs 51%, OR=4,06 (95%CI: 2,22; 7,43), NNT=4 (95%CI: 3; 6)).
- Wzrost liczby płytek krwi
  - Data odcięcia 8 maja 2018 r. – większy odsetek chorych ze średnim bezwzględny 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), NNT=4 (95%CI: 3; 7).
- Jakość życia (wg QOL-E):
  - Data odcięcia 8 maja 2018 r. – większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami: 39% vs 22%, OR=2,29 (95%CI: 1,06; 4,97), NNT=6 (95%CI: 4; 40).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (u pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy):

- data odcięcia 8 maja 2018 – 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  $\geq 8$  tygodni, przy kryterium spełnianym w tygodniach od 1 do 24) utrzymała się przez 1 rok (FenauX 2020);
- Data odcięcia 1 lipca 2019 r. – 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  $\geq 8$  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).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Odpowiedź granulocytowa (HI-N);
- Odpowiedź płytkowa (HI-P);

- Jakość życia (wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30)

W przypadku dwóch punktów końcowych oszacowania wnioskodawcy różniły się od tych uzyskanych przez Agencję i nastąpiła zmiana wnioskowania (wynik nie był istotny statystycznie):

- zmiana stężenia ferrytyny;
- odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź.

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 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 (Komroki 2020b). Mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipca 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  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).

### Bezpieczeństwo

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy pacjentami stosującymi luspatercept oraz placebo w zakresie:

- Wystąpienia zgonu;
- Wystąpienia progresji do AML;
- wystąpienia progresji do MDS wyższego ryzyka.

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), NNH=8 (95%CI: 5; 27);
  - biegunkę: OR=2,82 (95%CI: 1,18; 6,69), NNH=8 (95%CI: 5; 27);
  - nudności: OR=2,96 (95%CI: 1,18; 7,46), NNH=9 (95%CI: 5; 28);
  - zawroty głowy: OR=4,39 (95%CI: 1,49; 12,97), NNH=7 (95%CI: 5; 16);
- dla daty odcięcia 1 lipca 2019 r.:
  - zmęczenie: OR=2,54 (95%CI: 1,23; 5,25), NNH=7 (95%CI: 4; 21);
  - astenię: OR=2,46 (95%CI: 1,12; 5,40), NNH=8 (95%CI: 5; 34);
  - biegunkę: OR=3,32 (95%CI: 1,47; 7,49), NNH=6 (95%CI: 4; 14);
  - nudności: OR=3,33 (95%CI: 1,33; 8,34), NNH=7 (95%CI: 5; 19);
  - zawroty głowy: OR=5,14 (95%CI: 1,75; 15,09), NNH=6 (95%CI: 4; 12);
  - ból pleców: OR=3,46 (95%CI: 1,29; 9,33), NNH=8 (95%CI: 5; 22).

## Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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;
- nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy;
- Agencja przeprowadziła obliczenia statystyczne przy pomocy Microsoft Excel. Większość różniących obliczeń nie zmieniała wnioskowania. Jednakże w 3 przypadkach nastąpiła zmiana wnioskowania:
  - zgodnie z obliczeniami Agencji wynik nie był istotny statystycznie dla:
    - zmiany stężenia ferrytyny;
    - odsetka chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź;
  - zgodnie z obliczeniami Agencji wynik był istotny statystycznie dla:
    - zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki – OR=4,72 (95% CI: 1,15;19,37). Błąd ten wynikał z nieprawidłowego wykorzystania metody Mantel-Haenszela przez wnioskodawcę zamiast metody Peto.
- sposób przedstawienia wyników badań, uniemożliwiający jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. W analizach zidentyfikowano odwołania do publikacji „Mufti 2020” oraz „Platzbecker 2020”, których nie wymieniono w piśmiennictwie. W analizie 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. 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 oraz Agencja nie odnalazła w niej wyników przytoczonych przez wnioskodawcę.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach wniosku refundacyjnego nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG*



lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce 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. Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) i dodatkowo analizę kosztów-efektywności (CEA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (zdefiniowany jako czas, w którym chorzy, którzy jeszcze nie umarli, osiągną wiek 100 lat, [redacted]). 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).

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

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.

Mając na uwadze powyższe progowa cena zbytu netto wynosi:

- [redacted] dla opakowania 25 mg;
- [redacted] dla opakowania 75 mg.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wykazały, że w dożywotnym horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC wyniosła [redacted] Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy obowiązującym progu wyniosła [redacted]

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

### Ograniczenia

Przedstawiona analiza ekonomiczna bazuje na wyżej przedstawionej analizie klinicznej, tak więc ograniczenia dotyczące uzyskanego efektu klinicznego mają również wpływ na wiarygodność oszacowanej wartości ICUR.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania, 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, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji 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, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wnioskowaną technologię stosować będzie:



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:



#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy wpływu na budżet jest niepewność dotycząca wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej oparł 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 zgodnie z danymi wnioskodawcy roczna chorobowość MDS w Polsce jest 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. Natomiast 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”.

[redacted] oszacowań Agencji ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, wskazał na [redacted] liczebność populacji korzystającej z ocenianej technologii lekowej w pierwszych dwóch latach, niż ta przyjęta w analizie wnioskodawcy.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do programu lekowego

Porównując badanie rejestracyjne MEDALIST oraz proponowany program lekowy zwrócono uwagę na dwa aspekty:

- kryteria kwalifikacji do programu nie wyłączają pacjentów z mutacją del5q oraz pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem, w badaniu MEDALIST wykluczano takich pacjentów;
- w badaniu MEDALIST w grupie [redacted] tymczasem program lekowy przewiduje udział pacjentów od 18 r. ż.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

[redacted] rozwiązanie wykorzystujące możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie w wprowadzenia na rynek [redacted] tańszych odpowiedników [redacted]

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- European Society For Medical Oncology (ESMO) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020).

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 czynników stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. *granulocyte-colony stimulating factor*), 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  $\leq 500$  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 $\geq 2$  koncentraty / miesiąc) bez del(5q), w grupie MDS-RS niskiego ryzyka (R-IPSS bardzo niskie/niskie i częściowo pośrednie). Jako terapie opcjonalne w tej samej linii wymieniono także azacytydynę, badanie kliniczne z azacytydyną, lenalidomid z lub bez EPO 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.

Odnaleziono jeden dokument Gemeinsamer Bundesausschuss (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 (National Institute for Health and Care Excellence), jest w trakcie (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), lub zawarto informację, że brak zatwierdzenia wynika z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (All Wales Medicines Strategy Group).

Wnioskodawca odnalazł pozytywną rekomendację wydaną przez Zorginstituut Nederland, jednak zakres podanej informacji uniemożliwia weryfikację treści.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1200.2020.23.KKL, PLR.4500.1201.2020.23.KKL) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Reblozyl (luspatercept) 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Reblozyl (luspatercept) 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)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Reblozyl (luspatercept) 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)”
2. Raport nr OT.4232.26.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Reblozyl (luspatercept) 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.