

Analiza Kliniczna

Reblozyl[®] (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 września 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	28
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.2 Ocena bezpieczeństwa	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	29
2.5 Analiza statystyczna.....	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
5 Luspatercept vs epoetyna alfa – badanie z randomizacją <i>COMMANDS</i>	34
5.1 Opis metodyki włączonych badań	34
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	41
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	41
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	43
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	49
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	50
5.4 Skuteczność kliniczna.....	58
5.4.1 Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych	60
5.4.1.1 Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych.....	60
5.4.1.1.1 Analiza w podgrupach chorych z określonymi mutacjami genowymi	63

5.4.1.1.2	Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych.....	69
5.4.1.2	Czas do wystąpienia niezależnością od przetoczeń oraz czas jej trwania	101
5.4.1.2.1	Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych.....	102
5.4.2	Odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E)	103
5.4.2.1	Odpowiedź czerwonokrwinkowa utrzymująca się przez przynajmniej 8 tygodni	103
5.4.2.1.1	Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych.....	104
5.4.2.2	Czas do uzyskania odpowiedzi czerwonokrwinkowej utrzymująca się przez przynajmniej 8 tygodni	114
5.4.3	Odpowiedź neutrofilowa (HI-N) oraz płytkowa (HI-P)	114
5.4.4	Obciążenie przetoczeniami	115
5.4.4.1	Średnie obciążenie przetoczeniami	115
5.4.4.2	Czas do pierwszego przetoczenia	116
5.4.4.3	Zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$	117
5.4.4.4	Czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$	122
5.4.5	Średnia zmiana stężenia hemoglobiny	124
5.4.6	Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową	126
5.4.7	Przeżycie całkowite	127
5.4.8	Ocena jakości życia (PROs)	128
5.4.8.1	Kwestionariusz QLQ-C30.....	128
5.4.8.2	Kwestionariusz FACT-An	131
5.4.8.3	Kwestionariusz QUALMS-P	132
5.5	Bezpieczeństwo	134
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony	134
5.5.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	140
5.5.2.1	Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia (TEAEs)	140
5.5.2.2	Zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności (<i>events of interest</i>).....	143
5.5.2.3	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	148
5.5.2.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia.....	155
6	Luspatercept – badanie retrospektywne <i>Mukherjee 2024</i>	161
6.1	Opis metodyki włączonych badań	161

6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	164
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	164
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	165
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	166
6.4	Skuteczność praktyczna	168
6.4.1	Niezależność od przetoczeń	169
6.4.2	Odpowiedź czerwonokrwinkowa (mHI-E)	170
7	Luspatercept vs darbepoetyna – ocena możliwości wykonania porównania pośredniego	172
7.1	Porównanie pośrednie przez wspólny komparator	173
7.2	Ocena wzajemnej skuteczności epoetyny i darbepoetyny	180
8	Luspatercept u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych.....	187
8.1	Badanie <i>PACE-MDS</i>	187
8.2	Doniesienie konferencyjne <i>Patel 2023</i>	190
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	192
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	201
11	Badania w toku	203
12	Wyniki	205
13	Dyskusja	215
14	Ograniczenia	222
15	Wnioski końcowe	224
16	Załączniki.....	226
16.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	226
16.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	229
16.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	229
16.2.2	Skala Jadad.....	234
16.2.3	Skala NICE	234
16.2.4	Skala NOS.....	235
16.2.5	Skala AMSTAR 2	237
16.2.6	Kwestionariusz QUALMS-P.....	244
16.2.7	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	245
16.2.8	Kwestionariusz FACT-An	245

16.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	250
16.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 252	
16.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	253
16.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	254
16.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	256
16.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	258
16.8.1	Badanie COMMANDS.....	258
16.8.2	Badanie Mukherjee 2024.....	263
16.8.3	Badanie PACE-MDS.....	265
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	268
	Spis Tabel.....	269
	Spis Wykresów.....	275
	Piśmiennictwo	277

Wykaz skrótów

aCML	Atypowa przewlekła białaczka szpikowa (z ang. <i>Atypical Chronic Myeloid Leukaemia</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AIAT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systemtic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
BCR-ALB12	Gen fuzyjny odpowiadający za produkcję nieprawidłowego białka (tzw. kinazytyrozynowej BCR-Abl12)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DAR	Darbepoetyna
DVT	Zakrzepica żył głębokich (z ang. <i>Deep Vein Thrombosis</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMH	Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego (z ang. <i>Extramedullary Haemopoiesis Masses</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPO	Epoetyna alfa
ESA	Leki stymulujące erytropoezę (z ang. <i>Erythropoiesis-Stimulating Agent</i>)
FACT-An	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GDF-11	Czynnik różnicowania wzrostu 11, znany również jako białko morfogenetyczne kości 11 (BMP-11) oraz jako aktywina B (z ang. <i>Growth Differentiation Factor 11</i>)

GGN	Górna granica normy
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>)
HI-E	Odpowiedź czerwonekrwinkowa (z ang. <i>Haematological Improvement-Erythroid Response</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTB	Wysokie obciążenie przetoczeniami (z ang. <i>High Transfusion Burden</i>)
IPSS-R	Kryteria klasyfikacji choroby <i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
IWG	<i>International Working Group</i>
JMML	Młodzieńcza białaczka mielomonocytna (z ang. <i>Juvenile Myelomonocytic Leukemia</i>)
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
KKP	Koncentrat krwinek płytkowych
LTB	Niskie obciążenie przetoczeniami (z ang. <i>Low Transfusion Burden</i>)
LUS	Luspatercept
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDS	Nowotwór mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>)
MDS-5q	MDS z małym odsetkiem blastów i izolowaną delecją 5q
MDS-biTP53	MDS z białeliczną inaktywacją TP53
MDS-f	MDS z włóknieniem szpiku
MDS-h	Hipoplastyczny MDS
MDS-IB1	MDS ze zwiększonym odsetkiem blastów 1
MDS-IB2	MDS ze zwiększonym odsetkiem blastów 2
MDS-LB	MDS z małym odsetkiem blastów
MDS-SF3B1	MDS z małym odsetkiem blastów i mutacją <i>SF3B1</i>
mHI-E	Odpowiedź erytroidalna wg zmodyfikowanych kryteriów (z ang. <i>Modified Hematologic Improvement-Erythroid</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MLD	Dysplazja wieloliniowa (z ang. <i>Multilineage Dysplasia</i>)

MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MPN	Nowotwory mieloproliferacyjne (z ang. <i>Myeloproliferative Neoplasms</i>)
MTB	Umiarkowane obciążenie przetoczeniami (z ang. <i>Moderate Transfusion Burden</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych z grupą kontrolną
NS	Nieistotnie statystycznie
NTD	Niezależność od przetoczeń (z ang. <i>Non-Transfusion Dependent</i>)
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OPEN	<i>Cardinal Health Oncology Provider Extended Network</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycia całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
per	Percentyl
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
pRBC	Jednostka skoncentrowanych krwinek czerwonych (z ang. <i>packed Red Blood Cells</i>)
PRCA	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>Pure Red Cell Aplasia</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PY	Pacjento-lata (z ang. <i>Patient-Years</i>)
QUALMS-P	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z MDS – obciążenie fizyczne (z ang. <i>Quality of Life in Myelodysplasia Scale-physical burden</i>)

QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RBC	Czerwone krwinki (z ang. <i>Red Blood Cells</i>)
RBC-TI	Niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (z ang. <i>Red Blood Cells Transfusion Independent</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RS	Syderoblasty pierścieniowate (z ang. <i>Ring Sideroblasts</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SARS-CoV-2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLD	Dysplazja jednoliniowa (z ang. <i>Single Lineage Dysplasia</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TGF-β	Transformujący czynnik wzrostu-β (z ang. <i>Transforming Growth Factor Beta</i>)
TIA	Przemijające niedokrwienie mózgu / przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TNM	Klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: <i>tumour</i> – guz (pierwotny), <i>node</i> – węzeł (chłonny), <i>metastasis</i> – przerzut (odległy)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WBC	Białe krwinki, leukocyty (z ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego luspatercept (Reblozyl) stosowanego u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w związku z rozszerzeniem wskazań w programie lekowym i objęciem refundacją chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania

przeглядów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - nowotwór mielodysplastyczny (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS
 - niedokrwistość zależna od przetoczeń (≥ 3 jednostki KKCz w ciągu 16 tygodni)
 - 1) brak leczenia lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) lub 2) niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowatych syderoblastów
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** luspatercept [LUS] w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - u chorych nieleczonych ESA - leki stymulujące erytropoezę [ESA]: epoetyna alfa [EPO] lub darbapoetyna alfa [DPO]
 - u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów – najlepsze leczenie wspomagające (z ang. *best supportive care*, BSC) +/- placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**

- skuteczność kliniczna: odpowiedź hematologiczna – odpowiedź czerwono-krwinkowa (obciążenie przetoczeniami KKCz, stężenie hemoglobiny); odpowiedź płytkowa, odpowiedź neutrofiłowa; przeżycie całkowite (OS); transformacja w AML; jakość życia
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - LUS: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo – w przypadku wyników dotyczących populacji: niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowatych syderoblastów – dopuszczano badania nieopublikowane w pełnym tekście ze względu na ograniczone dane kliniczne
 - porównanie pośrednie przez wspólny komparator (BSC +/- placebo) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych
 - dodatkowa ocena możliwości porównania pośredniego – badania pierwotne i wtórne odnoszące się do wzajemnej skuteczności ocenianych leków, w tym porównujące epoetynę alfa z darbepoetyną.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego ostatecznie nie uwzględniono żadnych opracowań wtórnych, które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia dla przeglądów systematycznych. Do raportu włączono ostatecznie jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające luspatercept vs epoetyna alfa w populacji chorych nieleczonej ESA – próbę *COMMANDS*, a także jedno badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Mukherjee 2024*). Dodatkowo, uwzględniono również badanie *PACE-MDS* oraz doniesienie konferencyjne *Patel 2023* w ramach których można było wyróżnić wyniki dla pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (RS-), a także szereg badań (6 publikacji), które rozpatrywano w kierunku

możliwości przeprowadzenia porównania luspaterceptu z darbepoetyną. Ostatecznie uznano, podobnie jak autorzy innych przeglądów systematycznych, że biorąc pod uwagę wszystkie zidentyfikowane ograniczenia, że brak jest obecnie wystarczających danych umożliwiających wiarygodne porównanie tych interwencji w docelowej populacji. Dostępne wyniki omówiono w pełnym tekście raportu.

Luspatercept vs epoetyna alfa – badanie z randomizacją COMMANDS

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono wielośrodkowe, międzynarodowe badanie klinicznym fazy 3 z randomizacją bez zaślepienia *COMMANDS* (przedstawione w publikacjach *Platzbecker 2023* oraz *Della Porta 2024*, dodatkowe wyniki odnaleziono w opracowaniu *EPAR 2024*), które oceniało zastosowanie luspaterceptu vs epoetyna alfa u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wg IPSS-R, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA).

W ramach analizy interim opisanej w publikacji *Platzbecker 2023*, w momencie odcięcia danych 31 sierpnia 2022 roku randomizacji poddano 356 pacjentów (po 178 w każdej z analizowanych grup), a analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, którą definiowano jako pacjentów poddanych randomizacji, niezależnie od otrzymanego leczenia, którzy ukończyli pełne 24 tygodnie leczenia, lub zakończyli je wcześniej – w analizie interim kryterium to spełniało 301 pacjentów (147 w grupie luspaterceptu oraz 154 w grupie epoetyny alfa). Wszyscy pacjenci z grupy przydzielonej do luspaterceptu rozpoczęli zaplanowane leczenie, natomiast w grupie epoetyny alfa leczenie rozpoczęło 176/178 chorych (2 pacjentów wycofało zgodę na udział w

badaniu) – pacjenci ci stanowili populację oceny bezpieczeństwa.

W publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*, prezentującym publiczny raport oceny luspaterceptu w ramach agencji EMA, przedstawiono wyniki badania *COMMANDS* z późniejszego okresu obserwacji (31 marca 2023 roku) – w momencie tej analizy, randomizacji poddano 363 chorych (182 w grupie luspaterceptu oraz 181 w grupie epoetyny), a mediana okresu obserwacji wyniosła 17,2 (zakres: 1; 46) miesięcy w grupie luspaterceptu oraz 16,9 (zakres: 0; 46) miesięcy w grupie epoetyny. Wyniki raportowano dla całej populacji ITT, natomiast przypisane leczenie otrzymało odpowiednio 182 (100%) oraz 179 (98,9%) i stanowili oni populację oceny bezpieczeństwa.

Analiza charakterystyk wyjściowych wykazała bardzo dobrą równowagę między grupami badanymi pod względem większości parametrów demograficznych i klinicznych związanych z przebiegiem MDS, co świadczy o poprawności przeprowadzonego procesu randomizacji. Mediana wieku pacjentów wynosiła 74 lata. Nie zaobserwowano istotnych różnic w medianie czasu od rozpoznania MDS, który wynosił około 6 miesięcy w całej analizowanej populacji. Pod względem pochodzenia etnicznego i rasowego, zdecydowaną większość stanowili pacjenci rasy białej (około 80%) o niełatynoskim pochodzeniu etnicznym (85%). Warto odnotować niewielką przewagę mężczyzn (60%) w grupie leczonej LUS oraz wyższy odsetek pacjentów z mutacją genu SF3B1 (63% vs 58%). Ogólnie jednak, rozkład charakterystyk wyjściowych był bardzo dobrze zrównoważony między obiema grupami.

Skuteczność kliniczna

Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI). W momencie

przewodzenia analizy interim, odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy (RBC-TI ≥ 12 tygodni + hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24) wśród chorych otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę: 58,5% vs 31,2%, RD = 26,6 (95% CI: 15,8; 37,4), $p < 0,0001$. Wyniki bardziej aktualnych analiz przedstawionych w publikacji *Della Porta 2024* były zbliżone do tych obserwowanych w ramach analizy interim i prowadziły do podobnego wniosku: RD = 25,4 (95% CI: 15,8; 35,0). Konsekwentnie obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu wobec grupy epoetyny, uzyskujących RBC-TI trwającą przynajmniej 8, 12, lub 24 tygodnie, zarówno w ocenie interim, jak i w uaktualnionej ocenie raportowanej w publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*. Dodatkowe analizy w podgrupach w większości potwierdzały kierunek i wielkość obserwowanego efektu, z nielicznymi wyjątkami dla mniej licznych podgrup (np. RS-).

Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ramach czasu trwania głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 tygodni + hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24), ale czas trwania RBC-TI utrzymującego się przynajmniej 12 tygodni był istotnie dłuższy wśród chorych otrzymujących luspatercept, zarówno w analizie interim, HR = 0,456 (95% CI: 0,260; 0,798), jak również w dłuższym okresie obserwacji (*Della Porta 2024*): HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,95), $p = 0,026$. Ponadto podobne liczbowo wyniki w grupach wyróżnionych ze względu na obecność syderoblastów pierścieniowatych.

Odpowiedź czerwono krwinkowa na leczenie (HI-E). Pacjenci otrzymujący luspatercept znacznie częściej uzyskiwali odpowiedź czerwono krwinkową na leczenie w porównaniu do

pacjentów otrzymujących epoetynę: 74,2% vs 51,3%, a różnice były istotne: RD = 22,3 (95% CI: 11,8; 32,8) punktów procentowych, $p < 0,0001$. Wyniki analizy interim zostały potwierdzone również w uaktualnionej analizie przedstawionej w publikacji *Della Porta 2024*: RD = 21,5 (95% CI: 12,2; 30,7) punktów procentowych, $p < 0,0001$. Analizy w podgrupach potwierdziły wynik obserwowany w całej populacji (większy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź w grupie LUS), z niewielkimi wyjątkami dla mniej licznych podgrup (np. RS-).

Średni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E był istotnie krótszy w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: 17,10 (SD: 29,30) dni vs 27,00 (SD: 33,90) dni, MD = -9,90 (95% CI: -17,05; -2,75), $p = 0,0066$. W dłuższym okresie obserwacji (dane z publikacji *Della Porta 2024*) wyniki były podobne: średni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E wynosił 15,5 (SD: 27,5) dni vs 25,1 (SD: 32,7) dni, MD = -9,60 (95% CI: -15,82; -3,38), $p = 0,0025$.

Odpowiedź neutrofilowa (HI-N) oraz płytkowa (HI-P). Odpowiedź HI-N oraz HI-P raportowano w doniesieniu konferencyjnym *Garcia-Manero 2024* oraz dokumencie *EPAR 2024*. W przypadku obu dodatkowych rodzajów odpowiedzi na leczenie obserwowano liczbowo większy odsetek pacjentów, którzy takie odpowiedzi uzyskiwali, po stronie luspaterceptu – ale w obu przeprowadzonych porównaniach różnice względem grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie ($p = 0,6604$ dla odpowiedzi HI-N oraz $p = 0,1952$ dla odpowiedzi HI-P).

Obciążenie przetoczeniami. W ramach analizy interim, obserwowano istotnie mniejsze obciążenie przetoczeniami w grupie LUS, w porównaniu do grupy EPO: średnia liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek odpowiednio w tych grupach wynosiła 3,90 (SD: 6,00) oraz 5,40

(SD: 6,50): MD = -1,50 (95% CI: -2,91; -0,09), $p = 0,0374$. Uaktualniona analiza prezentowana w publikacji *Della Porta 2024* przyniosła podobne rezultaty: MD = -1,40 (95% CI: -2,66; -0,14), $p = 0,0297$. W ramach analizy w podgrupach obserwowano podobny trend, co w głównej analizie – pacjenci otrzymujący luspatercept częściej uzyskiwali zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki pakietów krwinek w ramach przetoczeń o przynajmniej 50%, zarówno w ciągu 12 tygodni, jak również w ciągu 24 tygodni leczenia (wyjątek stanowiły mało liczne podgrupy, jak RS-).

Czas do pierwszego przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek (analiza interim) był istotnie wydłużony wśród chorych otrzymujących luspatercept: mediana 168 (95% CI: 64; 323) dni w porównaniu do 42 (95% CI: 22; 55) dni w grupie epoetyny, HR = 0,557 (95% CI: 0,415; 0,747), $p < 0,0001$. Zbliżone wyniki raportowano w uaktualnionej analizie prezentowanej w publikacji *Della Porta 2024*: HR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75), $p < 0,0001$.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na pakiety przetoczeń o przynajmniej 50% był wyższy wśród pacjentów w grupie LUS w porównaniu do EPO, zarówno w ciągu ≥ 12 tygodni (81,6% vs 65,6%), jak i w ciągu 24 tygodni obserwacji (74,2% vs 47,4%) – obserwowane różnice w obu przypadkach były znamienne statystycznie, odpowiednio RD = 14,5 (95% CI: 4,9; 24,2), $p = 0,0016$ oraz RD = 25,4 (95% CI: 15,1; 35,8), $p < 0,0001$. Wyniki potwierdzono również w uaktualnionej analizie raportowanej w publikacji *Della Porta 2024*: 15,3 (95% CI: 6,8; 23,8), $p = 0,0002$ oraz RD = 20,9 (95% CI: 11,5; 30,2), $p < 0,0001$.

Pacjenci otrzymujący luspatercept uzyskiwali istotnie dłużej zmniejszenie o przynajmniej połowę zapotrzebowania na przetoczenia, w porównaniu do grupy epoetyny, zarówno w

analizie interim: HR = 0,420 (95% CI: 0,257; 0,686), $p = 0,0004$, jak i w uaktualnionej ocenie: HR = 0,479 (95% CI: 0,317; 0,723), $p = 0,0004$. Podobne wyniki obserwowano rozpatrując zmniejszenie utrzymujące się przez przynajmniej 24 tygodnie – w ramach analizy interim HR = 0,388 (95% CI: 0,196; 0,771), $p = 0,0054$, natomiast w uaktualnionej analizie opisanej w opracowaniu *EPAR 2024* HR = 0,409 (95% CI: 0,317; 0,723). Ogólnie, wyniki oceny w podgrupach wskazywały na podobny wniosek, co główna analiza – wśród pacjentów otrzymujących luspatercept, ryzyko utraty statusu zmniejszenia jednostek przetoczenia o przynajmniej 50% było mniejsze w porównaniu z chorymi otrzymującymi epoetynę alfa, o czym świadczył wynik HR poniżej 1 – wyjątek stanowiła ocena w podgrupie RS- raportowana w opracowaniu *EPAR 2024*.

Średnia zmiana stężenia hemoglobiny. W trakcie analizy interim, w grupie luspaterceptu obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny średnio o 2,00 (SD: 1,10) g/dl po 24 tygodniach, w porównaniu do mniejszego wzrostu w grupie otrzymującej epoetynę: 1,40 (SD: 1,20). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: MD = 0,60 (95% CI: 0,34; 0,86) g/dl, $p < 0,0001$. Podobne wyniki (zmiana średnio o 2,0 g/dl) odnotowano w ramach uaktualnionej analizy opisanej w publikacji *Della Porta 2024* – różnice średnich pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły 0,50 (95% CI: 0,27; 0,73) g/dl, $p < 0,0001$.

W ramach uaktualnionej oceny przedstawionej w doniesieniu *Komroki 2023* oraz opracowaniu *EPAR 2024* przedstawiono również wyniki dla oceny odsetka pacjentów, którzy uzyskali zwiększenie stężenia hemoglobiny o przynajmniej 1,5 g/dl w tygodniach 1-24, a także informacje odnośnie czasu trwania takiej poprawy. Obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących opisywane zwiększenie stężenia

hemoglobiny w grupie otrzymującej luspatercept, w porównaniu do grupy kontrolnej: RD = 22,0 (95% CI: 12,3; 31,6). Również czas utrzymania się opisywanej poprawy stężenia hemoglobiny był dłuższy wśród pacjentów otrzymujących luspatercept – mediana tego czasu wynosiła w tej grupie 71,9 (95% CI: 53,9; 91,9) tygodni, w porównaniu do 47,9 (95% CI: 35,7; 68,9) tygodni w grupie epoetyny; ryzyko utraty opisywanej poprawy stężenia hemoglobiny było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących luspatercept: HR = 0,552 (95% CI: 0,374; 0,815), $p = 0,0025$.

Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową. W ramach analizy interim częstość występowania transformacji w AML była podobna w obu analizowanych grupach: 2,3% vs 2,8%; HR = 0,821 (95% CI: 0,214; 3,147), $p = 0,77$. Podobnie, w uaktualnionej analizie (EPAR 2024) odsetek ten nie uległ większym zmianom (2,7% vs 3,3%), a różnice pomiędzy grupami również nie były znamienne statystycznie: HR = 0,913 (95% CI: 0,270; 3,082). Również w analizie wykonanej z odcięciem danych we wrześniu 2023 roku (Della Porta 2024) nie obserwowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami, 3,9% vs 4,4%, RR = 0,87 (95% CI: 0,32; 2,35), $p = 0,7838$.

Przeżycie całkowite. W ramach analizy opisanej w opracowaniu EPAR 2024, w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept mediana przeżycia nie została osiągnięta (95% CI: 35,3; NO), natomiast w grupie epoetyny wyniosła 42,8 (95% CI: 42,8; NO) miesięcy – nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami: HR = 1,089 (95% CI: 0,686; 1,728), $p = 0,7173$. Głównym celem stosowanego leczenia jest stymulacja erytropoezy związanej z niedokrwistością w przebiegu MDS, a nie leczenie przyczynowe choroby podstawowej.

Ocena jakości życia. Wyniki oceny jakości życia dla analizy interim przedstawiono w doniesieniu

konferencyjnym *Oliva 2023*, ale w bardzo ograniczonym zakresie. Raportowano, że populacja z możliwą oceną jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 wynosiła 150 oraz 144 pacjentów, odpowiednio dla grupy luspaterceptu i placebo. Odsetek pacjentów udzielających odpowiedzi według danego kwestionariusza był stosunkowo wysoki (70-90%). Leczenie luspaterceptem było związane z większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wg narzędzia QLQ-C30 oraz FACT-An, przy czym istotne wyniki odnotowano dla podskali oceniającej duszność, HR = 3,18 (95% CI: 1,03; 9,81), oraz dla 7 innych domen kwestionariusza QLQ-C30 (pełnienie ról, funkcjonowanie poznawcze, ocena bólu, bezsenności, utraty apetytu, zaparc, trudności finansowych). Ponad 67% pacjentów raportowało, że nie byli w ogóle zatroskani (odpowiedź „not at all”) działaniami niepożądanymi terapii.

Jakość życia raportowano bardziej szczegółowo w ramach analizy opisanej w dokumencie EPAR 2024. Ogółem, w obu badanych ramionach obserwowano niewielką poprawę (wzrost) wyniku ogólnego wskaźnika zdrowia kwestionariusza QLQ-C30 w ciągu 49 tygodni leczenia, ale w żadnym z ramion nie odnotowano klinicznie istotnej poprawy (przynajmniej 5 punktów) – po 49 tygodniach, średnia zmiana wyniosła 3,1 punktów w grupie LUS oraz 1,1 punktów w grupie EPO. Podskale oceny funkcjonowania fizycznego, poznawczego, społecznego, pełnienia ról społecznych oraz emocjonalnego funkcjonowania po 49 tygodniach również wskazywały na brak różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Podobnie, po 49 tygodniach nie stwierdzano różnic w ocenie objawów zmęczenia oraz bólu, natomiast w przypadku oceny nudności/wymiotów po 49 tygodniach obserwowano istotne różnice (wyrażające pogorszenie po stronie luspaterceptu) pomiędzy obiema grupami: MD = 5,39 (95% CI: 0,55; 10,23), $p = 0,0292$. W

przypadku elementów nie ujętych w podskalach odnotowano podobne zmiany po 49 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej LUS oraz EPO.

W przypadku oceny kwestionariuszem FACT-An nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami po 49 tygodniach leczenia – różnica średnich zmian wyniku podskali oceniającej niedokrwistość wynosiła -1,12 (95% CI: -5,16; 2,92), $p = 0,5870$, natomiast dla podskali oceniającej objawy zmęczenia -0,66 (95% CI: -3,79; 2,47), $p = 0,6795$. W przypadku oceny niedokrwistości, w obu grupach nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wyniku, natomiast w ocenie zmęczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w grupie epoetyny, w tygodniu 4 oraz 40.

Wyjściowo obserwowano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku kwestionariusza QUALMS-P – pacjenci z grupy luspaterceptu mieli ogólnie wyższą jakość życia według tego narzędzia w każdej z jego domen. Po 169 dniach leczenia, odnotowano niewielki wzrost wyniku (poprawę) w grupie luspaterceptu (2,7) oraz zmniejszenie w grupie epoetyny (-3,2).

Bezpieczeństwo

W większości raportowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy luspaterceptem a epoetyną alfa, jednak ryzyko ogólnie wystąpienia jakichkolwiek TEAEs było istotnie większe w przypadku luspaterceptu (92,1% vs 85,2%), choć wynik zbliżał się do granicy istotności: RR = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), $p = 0,0417$, NNH = 15 (95% CI: 8; 294). Podobnie, istotnie częściej w grupie luspaterceptu obserwowano TEAEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: RR = 1,72 (95% CI: 1,17; 2,54), $p = 0,0062$, NNH = 8 (95% CI: 5; 26). Istotnie częściej po stronie luspaterceptu obserwowano również

TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia ($p = 0,0269$), a także zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia uznane za związane z leczeniem ($p = 0,0377$).

Zdarzenia zgonu odnotowano z podobną częstością w obu grupach (około 18%) i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zgonu pacjentów, niezależnie od przyczyny czy czasu ich wystąpienia (okres leczenia vs okres bez leczenia).

W większości obserwowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub 4. Wyjątek stanowiło zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia), występujące istotnie częściej u chorych otrzymujących luspatercept: 14,6% vs 6,8%, RR = 2,14 (95% CI: 1,12; 4,11), $p = 0,0219$, NNH = 13 (95% CI: 8; 72).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obserwowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach w większości rozpatrywanych przypadków. Ogółem, ryzyko pojawienia się przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego o szczególnym znaczeniu było znamienne wyższe u osób poddanych leczeniu luspaterceptem – 51,7% vs 38,1%, RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,72), $p = 0,0111$, NNH = 8 (95% CI: 5; 30). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności, jedynie nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej u chorych stosujących luspatercept: 14,0% vs 7,4%, RR = 1,90 (95% CI: 1,01; 3,60), $p = 0,0480$, NNH = 16 (95% CI: 8; 390).

W ramach publikacji *Della Porta 2024* przedstawiono uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa (w ramach głównej analizy badania), z datą

odcienia we wrześniu 2023 roku (około 1 roku po ocenie bezpieczeństwa prezentowanej w ramach analizy interim). Wyniki tej analizy były bardzo zbliżone do wyników analizy interim i nie zmieniały wnioskowania odnośnie bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W porównaniu do analizy interim, gdzie jedynym zdarzeniem niepożądanym z istotnym zwiększeniem ryzyka jego wystąpienia po zastosowaniu luspaterceptu było zmęczenie, w uaktualnionej analizie obserwowano dodatkowo (oprócz istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zmęczenia) po stronie luspaterceptu istotnie częściej nadciśnienie tętnicze, 15,9% vs 8,9%, RR = 1,78 (95% CI: 1,00; 3,17), p = 0,0486, NNH = 15 (95% CI: 8; 431) oraz duszność: 15,4% vs 8,4%, RR = 1,84 (95% CI: 1,02; 3,32), p = 0,0444, NNH = 15 (95% CI: 8; 267). W ramach uaktualnionej analizy dodatkowo odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w 3 lub 4 stopniu nasilenia (raportowanego jako zdarzenie o szczególnej istotności -w tym przypadku termin „nadciśnienie tętnicze” obejmował również dodatkowe schorzenia) po stronie luspaterceptu: RR = 2,29 (1,08; 4,87) p = 0,0306, NNH = 16 (95% CI: 9; 115).

W uaktualnionej analizie, ryzyko wystąpienia ogółem zaburzeń naczyniowych oraz nadciśnienia tętniczego w 3 lub 4 stopniu nasilenia było zwiększone ponad dwukrotnie względem grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 2,13 (95% CI: 1,11; 4,09), p = 0,0230, NNH = 14 (95% CI: 8; 77) oraz RR = 2,34 (95% CI: 1,05; 5,20), p = 0,0376, NNH = 17 (95% CI: 9; 169). Z kolei, ryzyko wystąpienia omdleń było prawie pięciokrotnie większe u pacjentów leczonych luspaterceptem: RR = 4,92 (95% CI: 1,09; 22,13), p = 0,0379, NNH = 23 (95% CI: 13; 138).

Badanie retrospektywne *Mukherjee 2024*

Mukherjee 2024 to retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność LUS stosowanego w praktyce klinicznej w USA w populacji pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu MDS niższego ryzyka. Na etapie kwalifikacji do badania, nie zastosowano ograniczeń dotyczących liczby oraz rodzaju otrzymanych wcześniej terapii. Jednak dla analizy własnej istotna była jedynie populacja pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej czynników stymulujących erytropoezę. W związku z powyższym, na potrzeby analizy własnej ekstrahowano informacje i wyniki wyłącznie dla chorych nieleczonych wcześniej ESA, stanowiących podgrupę wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania (autorzy zaznaczyli, że luspatercept stosowano u chorych RS+).

Liczebność analizowanej podgrupy wynosiła 33 pacjentów (13,0% populacji ogólnej badania), 52% chorych stanowili mężczyźni, a średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem wyniosła 70,1 lat. Przed otrzymaniem leczenia LUS ≥ 1 linię terapii otrzymało 90,9% chorych (N = 30), a najczęściej stosowaną interwencją były czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Wyjściowo, prawie wszyscy pacjenci byli zależni od przetoczeń, w tym niskie obciążenie przetoczeniami (LTB, definiowane jako 1-3 zabiegi przetoczeń w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem terapii LUS) odnotowano u 27 chorych (81,8%), a umiarkowane (MTB, 4-5 zabiegów przetoczeń) – u 5 chorych (15,2%); tylko u jednego pacjenta niezależność od przetoczeń utrzymywała się w całym analizowanym okresie (8 tygodni) (3,0%).

Skuteczność

W trakcie pierwszych 24 tygodni terapii luspaterceptem, prawie wszyscy (96,9%, n=31) wśród 32 pacjentów nieleczonych wcześniej ESA i wyjściowo zależnych od przetoczeń, osiągnęli **niezależność od przetoczeń** utrzymującą się przez ≥ 8 tygodni, a u 93,8% chorych (n=30) taki stan utrzymywał się przez ≥ 12 tygodni. Dodatkowo, u jednego pacjenta, który w okresie wyjściowym nie wymagał zabiegów przetoczeń obserwowano utrzymywanie się statusu niezależności od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni.

Osiągnięcie **odpowiedzi czerwono-krwinkowej** (wg zmodyfikowanej definicji, mHI-E) analizowano wyłącznie wśród pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, którzy wyjściowo byli zależni od przetoczeń i otrzymywali leczenie luspaterceptem przez ≥ 24 tygodnie. W ocenianym okresie, wśród 6 pacjentów uwzględnionych w analizie u 5 osób (83,3%) odnotowano osiągnięcie odpowiedzi na leczenie zgodnej z przyjętą definicją.

Luspatercept u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych

Informacje o leczeniu zbliżonej populacji (chorych RS- w populacji mieszanej pacjentów, obejmującej chorych po niepowodzeniu ESA) odnaleziono w badaniu *PACE-MDS (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022)* – wielośrodkowej, jednoramiennej próbie klinicznej II fazy oceniającej luspatercept wśród chorych z MDS o niższym ryzyku, obejmującej pacjentów RS+, RS-, chorych zależnych od przetoczeń oraz chorych niezależnych od przetoczeń. Autorzy publikacji *Platzbecker 2022* przedstawili wyniki osobno dla podgrupy chorych RS-, ale nie wyróżnili dalszej podgrupy chorych zależnie od linii leczenia,

co stanowi ograniczenie. Ogółem, w ocenie uwzględniono 108 chorych otrzymujących luspatercept w ramach fazy ustalania dawki oraz fazy poszerzonej oceny, 44 (40,7%) spośród tych chorych nie posiadało pierścieniowatych syderoblastów (podgrupa RS-), przy czym pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA stanowili 36,4% chorych z tej podgrupy (16/44), natomiast chorzy zależni od przetoczeń stanowili 65,9% tej grupy (13 chorych z LTB, oraz 16 z HTB).

Skuteczność kliniczna

Jedynie wynik dla oceny odpowiedzi czerwono-krwinkowej raportowano w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na obciążenie przetoczeniami – ogółem, w całej populacji RS- odnotowano odpowiedź HI-E u 16/44 (36,4%) chorych, w tym u 3/13 (23,1%) z LTB oraz 6/16 (37,5%) z HTB. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych prezentowany wynik dotyczył całej populacji RS-, w której obecni byli zarówno pacjenci nie otrzymujący wcześniej leczenia ESA, jak i pacjenci niewymagający stosowania przetoczeń. Wśród tych chorych, czas do pierwszej odpowiedzi HI-E wynosił średnio 76 (SD: 80,1) dni, natomiast czas trwania najdłuższego okresu z odpowiedzią wynosił (mediana) 150 (zakres: 62-316) dni. Wśród chorych z RS- wymagających wyjściowo przetoczeń, niezależność od przetoczeń (RBC-TI) utrzymującą się przynajmniej 8 tygodni uzyskało 10/29 (34,5%) pacjentów; czas do pierwszego zdarzenia tego typu wynosił średnio 7 (SD: 13,7) dni, natomiast mediana czasu trwania takiej niezależności wynosiła 187 (zakres: 70-956) dni.

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane obserwowane w okresie leczenia (TEAEs) odnotowano u

16/44 (36,4%) chorych z RS-, przy czym najczęściej obserwowanym zdarzeniem był ból głowy (5 pacjentów, 11,4%), nadciśnienie tętnicze i ból kości (po 3 pacjentów, 6,8%), w dalszej kolejności zmęczenie oraz ból stawów (po 2 pacjentów, 4,5%), natomiast biegunka wystąpiła tylko u 1 (2,3%) chorego.

Doniesienie konferencyjne *Patel 2023*

W doniesieniu konferencyjnym *Patel 2023* przedstawiono niezależność od przetoczeń po 6 miesiącach od stosowania luspaterceptu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu uwzględniono łącznie 240 pacjentów po niepowodzeniu ESA, wśród których 120 miało status RS- (lub nieokreślony). W przypadku tej podgrupy niezależność utrzymującą się przez przynajmniej 8 tygodni odnotowano u około 60% pacjentów, przez 12 tygodni – u około 47%, 16 tygodni – u 35%, natomiast przez przynajmniej 24 tygodnie stwierdzono u około 23% chorych.

Wnioski

Nowotwory mielodysplastyczne (MDS) to grupa chorób nowotworowych, wywodzących się z krwiotwórczych komórek macierzystych, które charakteryzują się cytopeniami krwi obwodowej, dysplazją w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywną hematopoezą, powtarzalnymi zmianami genetycznymi i częstą transformacją w ostre białaczki szpikowe. Ze względu na stosunkowo korzystne rokowanie oraz wysoką toksyczność dostępnych terapii, w leczeniu pacjentów z MDS niższego ryzyka wg IPSS-R zwykle nie stosuje się agresywnego leczenia wpływającego na przebieg choroby. Wśród tych pacjentów głównymi celami terapii są leczenie niedokrwistości (najczęstsza cytopenia obserwowana w

przebiegu MDS, w momencie diagnozy obecna u 80-85% pacjentów) i poprawa jakości życia.

Luspatercept to czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, w efekcie przywracający prawidłową erytropoezę. Terapia jest obecnie refundowana jedynie w części populacji rejestracyjnej – u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESA (lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia), z obecnymi pierścieniowatymi syderoblastami (populacja RS+). Rozszerzenie refundacji do całej populacji rejestracyjnej (pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń KKCz w przebiegu MDS o bardzo niskim, niskim i pośrednim ryzyku) pozwoliłoby na skuteczne leczenie większości chorych.

W badaniu *COMMANDS*, oceniającym luspatercept względem epoetyny alfa w leczeniu chorych z MDS uprzednio nieleczonych ESA, odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność luspaterceptu w porównaniu do epoetyny alfa w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. osiągnięcia niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, z jednoczesnym wzrostem stężenia hemoglobiny. Podobnie, w większości pozostałych punktów końcowych również wykazano istotną wyższość luspaterceptu, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Korzystne efekty luspaterceptu potwierdzono również w badaniu prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Choć należy spodziewać się podobnej wyższości luspaterceptu względem darbepoetyny (drugiego obok epoetyny alfa komparatora stymulującego erytropoezę), obecnie dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne porównanie obu tych terapii. Podobnie, brak odpowiednich badań ogranicza możliwość pełnego wnioskowania o skuteczności leczenia pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESA bez pierścieniowatych syderoblastów, choć wyniki dostępne dla mieszanej populacji po

niepowodzeniu wcześniejszego leczenia mogą sugerować korzyść ze stosowania luspaterceptu, a jest to podgrupa o silnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych.

W związku z powyższym, objęcie finansowaniem luspaterceptu we wnioskowanej populacji stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, zwiększając dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych i umożliwiając skuteczniejsze leczenie niedokrwistości zależnej od przetoczeń.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego luspatercept (Reblozyl) stosowanego u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w związku z rozszerzeniem wskazań w programie lekowym i objęciem refundacją chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Lek Reblozyl ma nadany status leku sierocego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r, a MDS należy do grupy chorób rzadkich (ORPHA:52688).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 23 września 2024 r.):

- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): lata 2010-2024;
- Congress of European Society For Medical Oncology (ESMO): lata 2010-2024;
- Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): lata 2011-2023;
- International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS): lata 2011-2017;
- Congress of the European Hematology Association (EHA): lata 2010-2024;
- Society of Hematologic Oncology Annual Meeting (SOHO): lata 2015-2023;
- Deutscher Krebskongress (DKK): lata 2016-2024;

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli

otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Dodatkowo strategia umożliwiała wyszukane publikacji odnoszących się do zdefiniowanych komparatorów, tj. epoetyny i darbepoetyny.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"myelodysplastic syndromes"[mh] OR "myelodysplastic syndromes"[all] OR "myelodysplastic syndrome"[all]
2	"luspatercept"[nm] OR "luspatercept"[all]
3	#1 AND #2
4	"darbepoetin alfa"[mh] OR darbepoetin[all]
5	"epoetin alfa"[mh] OR epoetin[all]
6	#1 AND #4
7	#1 AND #5
8	#6 OR #7
9	#3 OR #8

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('myelodysplastic syndromes'/exp OR 'myelodysplastic syndrome'/exp) AND [embase]/lim
2	'luspatercept'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	darbepoetin AND [embase]/lim
5	epoetin AND [embase]/lim

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Nr	Kwerendy
6	#1 AND #4
7	#1 AND #5
8	#6 OR #7
9	#3 OR #8

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[mh "myelodysplastic syndromes"] OR "myelodysplastic syndromes" OR "myelodysplastic syndrome"
2	luspatercept
3	#1 AND #2
4	[mh "darbepoetin alfa"] OR darbepoetin
5	[mh "epoetin alfa"] OR epoetin
6	#1 AND #4
7	#1 AND #5
8	#6 OR #7
9	#3 OR #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 września 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek powyżej 18 r.ż. ▪ nowotwór mielodysplastyczny (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS ▪ niedokrwistość zależna od przetoczeń (≥ 3 jednostki KKCz w ciągu 16 tygodni) ▪ 1) brak leczenia lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) lub 2) niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowych syderoblastów* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież ▪ MDS o ryzyku wysokim lub bardzo wysokim wg R-IPSS ▪ chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia- zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi, z syderoblastami pierścieniowatymi* – populacja obecnie objęta refundacją w programie lekowym ▪ ze względu na rzadki charakter schorzenia i ograniczone dane dopuszczano badania prowadzone w populacji z niedokrwistością,

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>bez względu na zależność od przetoczeń, poszukując wyników w podgrupie docelowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ze względu na rzadki charakter schorzenia i ograniczone dane dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji poszukując wyników u chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub niekwalifikujących się do takiego leczenia oraz bez pierścieniowatych syderoblastów* ▪ obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ luspatercept [LUS] w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL 	-
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ u chorych nieleczonych ESA- leki stymulujące erytropoezę [ESA]: epoetyna alfa [EPO] lub darbapoetyna alfa [DPO] ▪ u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów – najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>best supportive care, BSC</i>) +/- placebo 	-
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź hematologiczna – odpowiedź czerwonokrwinkowa (obciążenie przetoczeniami KKCz, stężenie hemoglobiny); odpowiedź płytkowa, odpowiedź neutrofilowa; • przeżycie całkowite (OS); • transformacja w AML • jakość życia; ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena farmakokinetyki/farmoakodynamiki ▪ badania eksperymentalne wczesnych faz I/II ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LUS: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo – w przypadku wyników dotyczących populacji: niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowatych syderoblastów – dopuszczano badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania wczesnej, I fazy ▪ badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne ▪ opisy przypadków, serie przypadków ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem populacji: niedostateczna odpowiedź na ESA, lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowatych syderoblastów)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>nieopublikowane w pełnym tekście ze względu na ograniczone dane kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych ▪ dodatkowa ocena możliwości porównania pośredniego – badania pierwotne i wtórne odnoszące się do wzajemnej skuteczności ocenianych leków, w tym porównujące epoetynę alfa z darbepoetyną. 	

* MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa luspaterceptu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych

zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Sterne 2019, Higgins 2024). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2015), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2015). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (AOTMIT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.3 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania w klinicznych bazach danych zidentyfikowano łącznie 276 opracowań wtórnych, które następnie analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających przyjęte kryteria włączenia. W wyniku wstępnej selekcji wybrano wstępnie 11 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnych tekstów. W wyniku tego przeglądu ostatecznie nie uwzględniono żadnych opracowań, które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia – listę opracowań wtórnych analizowanych w pełnym tekście, wraz z przyczyną wykluczenia z analizy przedstawiono w załączniku.

W ramach przeglądu badań wtórnych odnaleziono dodatkowo opracowanie, które posłużyło dyskusji nad możliwością utworzenia sieci porównania pośredniego z darbepoetyną – przegląd *Park 2019*.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 23 września 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 246 w Pubmed, 690 w Embase oraz 176 w Cochrane (łącznie 1112). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 296.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 816) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 795 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 11;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 8;
- brak odpowiednich komparatorów: 4;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 138.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (28), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (330) oraz opracowania wtórne (276). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (21) rekordy, spośród których 10 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

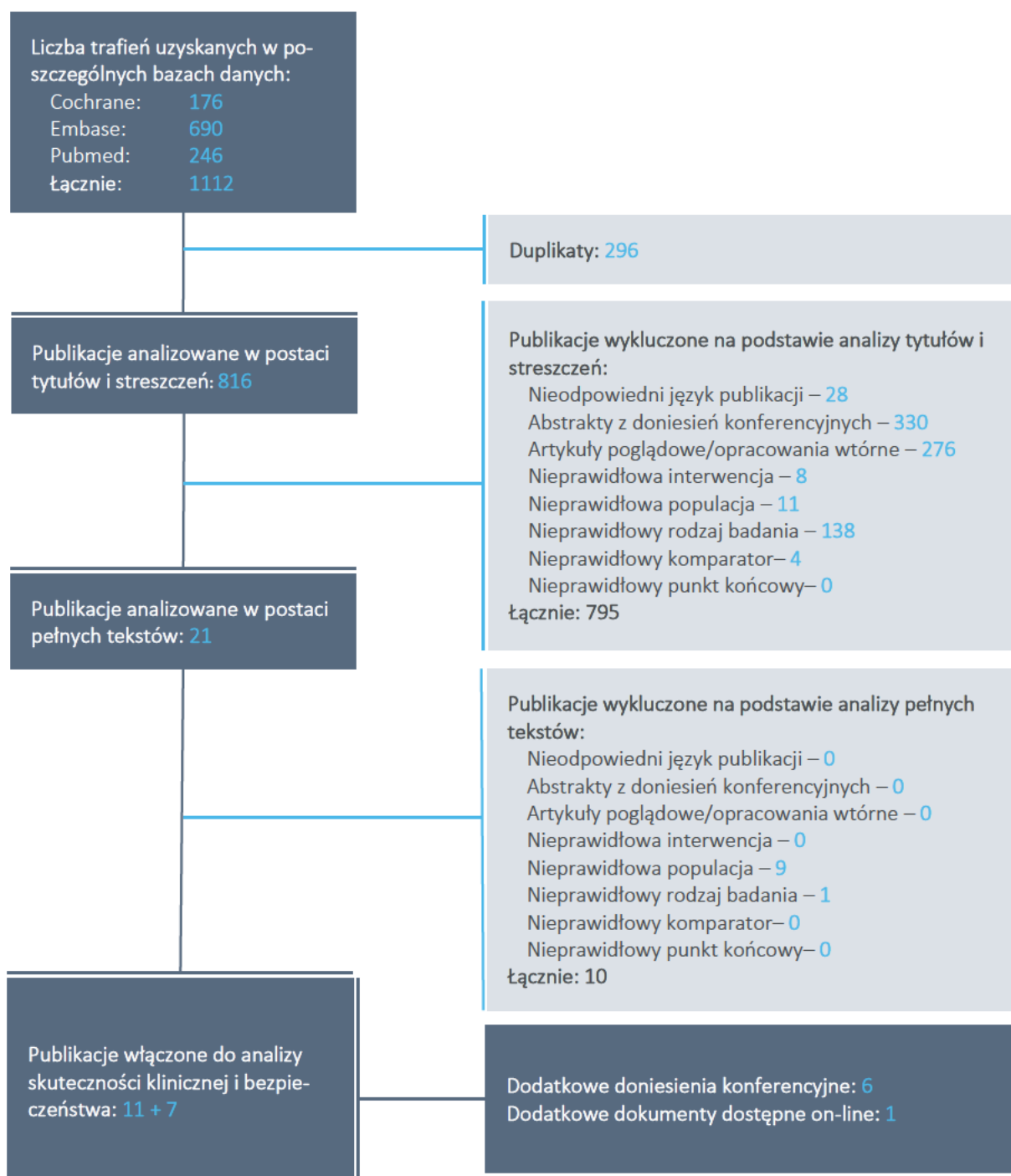
- nieodpowiednia metodyka badania: 1;
- nieodpowiednia populacja: 9;

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 6 abstraktów. Uwzględniono również dokument *EPAR 2024*, prezentujący dodatkowe, nieopublikowane wyniki uwzględnionego badania. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 11 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 6 pozycji dodatkowych (abstraktów i innych publikacji):

- 3 publikacje oceniające luspatercept w populacji chorych nieotrzymujących leczenia ESA:
 - publikacje *Platzbecker 2023* oraz *Della Porta 2024* – badanie RCT *COMMANDS* [NCT03682536] porównujące LUS vs EPO, oraz 5 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla tego badania: *Garcia-Manero 2023*, *Garcia-Manero 2024*, *Komrokji 2023*, *Oliva 2023*, *Santini 2024*; włączono również dokument *EPAR 2024* prezentujący dodatkowe wyniki dla badania *COMMANDS*;
 - publikacja *Mukherjee 2024* – badanie retrospektywne;
- 2 publikacje opisujące badanie *PACE-MDS*, w ramach którego uwzględniono kohortę obejmującą pacjentów RS-, z uwzględnieniem pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ESA (*Platzbecker 2017*, *Platzbecker 2022*);
- 1 doniesienie konferencyjne *Patel 2023*, w którym oceniano wpływ leczenia luspaterceptem na konieczność stosowania przetoczeń u pacjentów z MDS leczonych wcześniej ESA – w ramach tej analizy wyróżniono wyniki dla chorych bez obecnych pierścieniowatych syderoblastów;
- 6 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie możliwości porównania pośredniego – badania pierwotne odnoszące się do wzajemnej skuteczności ocenianych leków, w tym porównujące epoetynę alfa z darbepoetyną – *Ak 2022*, *Ak 2023* – oba pozwalające na porównanie epoetyny z darbepoetyną, oraz *Duong 2015*, *Fenaux 2018*, *Ferrini 1998* i *Platzbecker 2017a* rozpatrywane w kontekście możliwości utworzenia sieci porównania pośredniego z luspaterceptem.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Luspatercept vs epoetyna alfa – badanie z randomizacją *COMMANDS*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych, odnaleziono jedną próbę z randomizacją – badanie *COMMANDS* (przedstawione w publikacji *Platzbecker 2023*, gdzie opisano wyniki analizy interim, oraz w publikacji *Della Porta 2024*, prezentującej wyniki głównej analizy; dodatkowe wyniki odnaleziono w opracowaniu *EPAR 2024*) – które oceniało zastosowanie luspaterceptu u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wg IPSS-R, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropozę (ESA). Grupę kontrolną w analizowanym badaniu stanowiło podanie epoetyny alfa. Szczegółowe informacje odnośnie metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *COMMANDS*, LUS vs EPO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i> , <i>Della Porta 2024</i>) [NCT03682536]	<i>non-inferiority/superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	24 tygodnie	Tak	356 (178 vs 178)	ITT, analiza bezpieczeństwa	142 (w 26 krajach)	Celgene

Próba *COMMANDS* była wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem klinicznym fazy 3 z randomizacją bez zaślepienia, przeprowadzonym w 142 ośrodkach zlokalizowanych w 26 krajach. Zakładany okres obserwacji w analizie prezentowanej w ramach publikacji *Platzbecker 2023* wynosił 24 tygodnie, ale pacjenci uczestniczący w badaniu mogli być obserwowani długoterminowo (w celu oceny przeżycia całkowitego) – do 5 lat od daty pierwszej dawki leku ocenianego w ramach badania, lub do 3 lat od ostatniej dawki (którakolwiek tak wyznaczona data zakończenia była późniejsza). Ogółem, w badaniu randomizacji poddano 356 pacjentów (po 178 w każdej z analizowanych grup), a analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, którą definiowano jako pacjentów poddanych randomizacji, niezależnie od otrzymanego leczenia, którzy ukończyli pełne 24 tygodnie leczenia, lub zakończyli je wcześniej – w momencie prowadzenia analizy interim opisanej w publikacji *Platzbecker 2023*, kryterium to spełniało 301 pacjentów (147 w grupie luspaterceptu oraz 154 w grupie epoetyny alfa), i zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej (pozostałych 55 chorych wciąż otrzymywało leczenie i nie osiągnęło 24 tygodni terapii). Bezpieczeństwo analizowano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia (178 vs 176 chorych). Randomizacja pacjentów rozpoczęła się 2 stycznia 2019, natomiast odcięcie danych dla opisywanej analizy interim nastąpiło 31 sierpnia 2022 roku. W publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*, prezentującym publiczny raport oceny luspaterceptu w ramach agencji EMA, przedstawiono wyniki badania *COMMANDS* z późniejszego okresu obserwacji (31 marca 2023 roku) – w momencie tej analizy (opisywana jako analiza główna), randomizacji poddano 363 chorych (182 w grupie luspaterceptu oraz 181 w grupie epoetyny), a mediana okresu obserwacji wyniosła 17,2 (zakres: 1; 46) miesięcy w grupie luspaterceptu oraz 16,9 (zakres: 0; 46) miesięcy w grupie epoetyny. Badanie było sponsorowane przez firmę Celgene, całkowicie zależną od podmiotu Bristol-Meyers Squibb.

Pacjentów randomizowano centralnie w stosunku 1:1, metodą permutowanych bloków o wielkości 4, do grup otrzymujących luspatercept lub epoetynę alfa. Randomizację stratyfikowano według wyjściowego obciążenia przetoczeniami (<4 jednostek w ciągu 8 tygodni przed randomizacją vs ≥4 jednostek), stężenia endogennej erytropoetyny (≤200 U/l vs >200 do <500 U/l) oraz statusu obecności pierścieniowatych syderoblastów (obecne vs brak, przy czym obecność definiowano jako udział syderoblastów pierścieniowatych ≥15% wśród komórek prekursorowych erytrocytów w szpiku kostnym, lub ≥5% do <15% w przypadku obecności mutacji SF3B1). W ramach badania zaplanowano dwie analizy interim - pierwszą w celu oceny nie mniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*), a drugą w celu oceny wyższości (*superiority*) terapii luspaterceptem nad stosowaniem epoetyny alfa. W publikacji *Platzbecker 2023* przedstawiono wyniki drugiej analizy interim, w ramach której testowano wyższość luspaterceptu nad epoetyną alfa i analiza była prowadzona w momencie, gdy około 300 pacjentów ukończyło 24 tygodnie leczenia (lub zakończyło leczenie przed tym terminem). Badanie nie było zaślepione, ale w celu uniknięcia błędów oraz obiektywnej oceny punktów końcowych, niezależny statystyk przygotowywał podsumowania zagregowanych danych skuteczności i bezpieczeństwa do weryfikacji przez niezależną, zewnętrzną komisję. Sponsor oraz zespół uczestniczący w badaniu pozostawali zaślepieni względem zagregowanych analiz dla leczonych grup przygotowywanych dla niezależnej komisji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez co najmniej 12 tygodni, ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o ≥1,5 g/dl w tygodniach 1-24. Testy laboratoryjne były oceniane centralnie, a status odpowiedzi dla każdego pacjenta określany przez sponsora. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi analizowanymi w tygodniach 1-24 były: niezależność od przetoczeń przez ≥12 tygodni, niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie oraz odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E, ang. *haematological improvement-erythroid response*) utrzymująca się ≥8 tygodni wg kryteriów IWG (*International Working Group*) z 2006 roku.

Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: niezależność od przetoczeń ≥ 8 tygodni, czas do uzyskania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni, obciążenie przetoczeniami w tygodniach 1-24, czas do pierwszego przetoczenia, niezależność od przetoczeń ≥ 24 tygodni w tygodniach 1-48, czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni, czas do uzyskania odpowiedzi HI-E trwającej ≥ 8 tygodni, średnia zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach, transformacja w AML oraz bezpieczeństwo terapii. Przeprowadzono również analizy w podgrupach wyodrębnionych według czynników stratyfikacyjnych i charakterystyk wyjściowych oraz analizę wpływu mutacji somatycznych na odpowiedź na leczenie. Wybrane punkty końcowe definiowane *ad-hoc* obejmowały czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni ze wzrostem Hb $\geq 1,5$ g/dl oraz redukcję $\geq 50\%$ obciążenia przetoczeniami przez ≥ 12 i ≥ 24 tygodni w całej fazie leczenia. Wykonano też analizę *ad-hoc* bezpieczeństwa po 24 tygodniach ekspozycji na oceniane leki. W ramach uaktualnionej analizy (*Della Porta 2024*), dodatkowe punkty końcowe raportowano w okresie obserwacji 1-48 tygodnia lub od 1 tygodnia do końca leczenia, natomiast bezpieczeństwo przedstawiono po dodatkowych 6 miesiącach obserwacji w stosunku do głównej analizy skuteczności (odcięcie danych 22 września 2023 roku).

Wielkość próby wynosząca około 350 pacjentów (175 w ramieniu luspaterceptu i 175 w ramieniu epoetyny alfa) została obliczona tak, aby zapewnić 90% moc wykrycia różnicy rzędu 16 punktów procentowych w odsetkach pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy pomiędzy analizowanymi ramionami (zakładając odsetki tych odpowiedzi na poziomie 36% dla luspaterceptu i 20% dla EPO). Zaplanowano dwie analizy interim – jedną dla oceny nie mniejszej skuteczności, drugą dla wyższości, po uzyskaniu danych odpowiednio od 30% i 85% pacjentów dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Wykorzystano funkcję Lan-DeMets (metoda O'Brien-Fleminga) do obliczenia granic nie mniejszej istotności i wyższości, oraz do kontroli jednostronnego błędu I rodzaju na poziomie 0,025 w analizach interim. Punkty końcowe analizowane w 48 tygodniowym okresie obserwacji oceniano u pacjentów z dostępnymi danymi. Wykorzystano sekwencyjną metodę *gatekeeping* do kontroli błędu I rodzaju dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, testując w kolejności: odpowiedź HI-E, niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie, niezależność od przetoczeń ≥ 12 tygodni. Pozostałe punkty drugorzędowe analizowano bez kontroli błędu I rodzaju. W celu weryfikacji wyników dla głównego punktu końcowego i odpowiedzi HI-E wykonano dodatkowe analizy wrażliwości.

Ogółem, w ramach badania skryningowi poddano 679 pacjentów, z czego 7 nie przeszło pozytywnie skryningu, natomiast kolejnych 316 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia do badania. Randomizacji poddano więc ostatecznie 356 chorych: 178 do grupy luspaterceptu oraz 178 do grupy epoetyny alfa (populacja ITT), przy czym wszyscy pacjenci z grupy przydzielonej do luspaterceptu rozpoczęli

zaplanowane leczenie, natomiast w grupie epoetyny alfa leczenie rozpoczęło 176/178 chorych (2 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu) – pacjenci ci stanowili populację oceny bezpieczeństwa. Szczegóły odnośnie przepływu pacjentów w badaniu *COMMANDS* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przepływ pacjentów na poszczególnych etapach badania *COMMANDS*, analiza interim (Platzbecker 2023).

Etap badania	LUS	EPO
Skryning	679	
	323 (47,6%)	
Wykluczeni na etapie skryningu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 nie przeszło pozytywnie skryningu ▪ 316 nie spełniło kryteriów włączenia do badania 	
Pacjenci poddani randomizacji	178	178
Pacjenci otrzymujący przypisane leczenie	178/178 (100%)	176/178 (98,9%)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu 	
	78 (43,8%)	105 (59,0%)
Zakończenie leczenia przed analizą interim opisaną w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 (14,1%) z powodu zgonu ▪ 8 (10,3%) z powodu AEs ▪ 7 (9,0%) z powodu progresji choroby ▪ 28 (35,9%) z powodu braku korzyści klinicznej** ▪ 11 (14,1%) z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ 1 (1,3%) z powodu wykluczenia pacjenta z badania przez sponsora ▪ 1 (1,3%) z powodu złamania warunków protokołu ▪ 3 (3,8%) z powodu decyzji lekarza ▪ 8 (10,3%) z innych przyczyn^ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 (10,5%) z powodu zgonu ▪ 4 (3,8%) z powodu AEs ▪ 7 (6,7%) z powodu progresji choroby ▪ 57 (54,3%) z powodu braku korzyści klinicznej** ▪ 12 (11,4%) z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ 2 (1,9%) z powodu wykluczenia pacjenta z badania przez sponsora ▪ 5 (4,8%) z powodu decyzji lekarza ▪ 7 (6,7%) z innych przyczyn^
Pacjenci kontynuujący leczenie w momencie analizy interim	100 (56,2%)	71 (39,9%)
Populacje w momencie analizy interim	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 178 pacjentów w populacji ITT ▪ 178 pacjentów w populacji oceny bezpieczeństwa ▪ 147 w populacji oceny skuteczności w ramach analizy interim^^ ▪ 46 pacjentów zakończyło leczenie przed fazą interim i było uwzględnianych w długoterminowej ocenie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 178 pacjentów w populacji ITT ▪ 176 pacjentów w populacji oceny bezpieczeństwa ▪ 154 w populacji oceny skuteczności w ramach analizy interim^^ ▪ 71 pacjentów zakończyło leczenie przed fazą interim i było uwzględnianych w długoterminowej ocenie

** korzyść kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie obciążenia przetoczeniem o ≥ 2 jednostki/8 tygodni w stosunku do wartości wyjściowej; inne przyczyny obejmowały między innymi: utratę odpowiedzi, diagnozę nowotworu, konieczność wprowadzenia leczenia zabronionego protokołem, oraz zakończenia prowadzenia badania w danym kraju;

^ inne przyczyny obejmowały między innymi: utratę odpowiedzi, diagnozę nowotworu, konieczność wprowadzenia leczenia zabronionego protokołem, oraz zakończenia prowadzenia badania w danym kraju;

^^ ogółem, 55 pacjentów wciąż pozostawało w leczeniu, a nie osiągnęło 24 tygodni terapii, więc nie zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej analizy interim.

Ogółem, w momencie wykonania analizy interim przedstawionej w publikacji *Platzbecker 2023*, leczenie zakończyło 78 (43,8%) pacjentów z grupy luspaterceptu oraz 105 (59,0%) pacjentów z grupy epoetyny alfa. W obu grupach najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia był brak korzyści klinicznej z jego prowadzenia (35,9% vs 54,9%, LUS vs PBO), a w dalszej kolejności wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu (14,1% vs 11,4%). Zgon był przyczyną przerwania leczenia u 14,1% chorych z grupy luspaterceptu oraz u 10,5% chorych z grupy kontrolnej. W momencie analizy, ogółem 100 (56,2%) pacjentów z grupy luspaterceptu oraz 71 (39,9%) z grupy epoetyny alfa wciąż kontynuowało przepisane leczenie. Autorzy podali dodatkowo, że ogółem 46 pacjentów z grupy interwencji oraz 71 z grupy kontrolnej zakończyło leczenie przed analizą interim i pozostawało w długoterminowej ocenie leczenia.

Przeływ pacjentów w ramach analizy głównej, raportowanej w publikacji *Della Porta 2024*, podsumowano z kolei w tabeli poniżej. W momencie przeprowadzenia analizy głównej (odcięcie danych 31 marca 2023 roku), randomizacji poddano 182 chorych w grupie LUS oraz 181 w grupie EPO. Ogółem, 78 (42,9%) chorych z grupy luspaterceptu oraz 71 (29,3%) z grupy epoetyny kontynuowało leczenie, natomiast w obserwacji po zakończeniu leczenia do 42 pozostawało 65 (35,7%) oraz 86 (47,5%) chorych z grup LUS oraz EPO, natomiast w dłuższym okresie w obserwacji pozostawało odpowiednio 61 (33,5%) oraz 86 (47,5%) chorych.

Tabela 7. Przeływ pacjentów na poszczególnych etapach badania *COMMANDS*, uaktualnione dane z końcowej analizy (*Della Porta 2024*).

Etap badania	LUS	EPO
Skryning	679	
Wykluczeni na etapie skryningu	316 (46,5%)	
Pacjenci poddani randomizacji	182	181
Pacjenci otrzymujący przypisane leczenie	182/182 (100%)	179/181 (98,9%) ▪ 2 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu
Zakończenie leczenia	104 (57,1%) ▪ 14 (7,7%) z powodu zgonu ▪ 9 (4,9%) z powodu AEs ▪ 9 (4,9%) z powodu progresji choroby ▪ 41 (22,5%) z powodu braku korzyści klinicznej** ▪ 16 (8,8%) z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ 5 (2,7%) z powodu decyzji lekarza ▪ 10 (5,5%) z innych przyczyn^	126 (69,6%) ▪ 13 (7,2%) z powodu zgonu ▪ 5 (2,8%) z powodu AEs ▪ 7 (3,9%) z powodu progresji choroby ▪ 68 (37,6%) z powodu braku korzyści klinicznej** ▪ 18 (9,9%) z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ 5 (4,8%) z powodu decyzji lekarza ▪ 10 (5,5%) z innych przyczyn^

Etap badania	LUS	EPO
Zakończenie leczenia przed 24 tygodniem (dane z EPAR 2024)	20 (11,0%)	36 (19,9%)
Pacjenci kontynuujący leczenie w momencie analizy (31 marca 2023)	78 (42,9%)	71 (29,3%)
		37 (20,4%)
Zakończenie udziału w obserwacji (dane z EPAR 2024)	39 (21,4%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 (8,8%) z powodu zgonu ▪ 1 (0,5%) z powodu AEs ▪ 12 (6,6%) z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ 6 (3,3%) z powodu wykluczenia pacjenta z badania przez sponsora ▪ 3 (1,6%) z powodu decyzji lekarza ▪ 1 (0,5%) brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 (7,2%) z powodu zgonu ▪ 1 (0,6%) z powodu progresji choroby ▪ 2 (1,1%) z powodu AEs ▪ 1 (0,6%) z powodu utraty z obserwacji ▪ 14 (7,7%) z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ 3 (1,7%) z powodu wykluczenia pacjenta z badania przez sponsora ▪ 1 (0,6%) z powodu decyzji lekarza ▪ 2 (1,1%) z powodu przejścia na inny, komercyjnie dostępny produkt leczniczy
Pacjenci pozostający w obserwacji (po zakończeniu leczenia) do 42 tygodnia	65 (35,7%)	89 (49,2%)
Pacjenci pozostający w obserwacji (po zakończeniu leczenia) w dłuższym okresie	61 (33,5%)	86 (47,5%)

** korzyść kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie obciążenia przetoczeniem o ≥ 2 jednostki/8 tygodni w stosunku do wartości wyjściowej;
[^] inne przyczyny obejmowały między innymi: odstępstwa od protokołu, utratę z obserwacji oraz zakończenie badania w danym ośrodku przez sponsora;

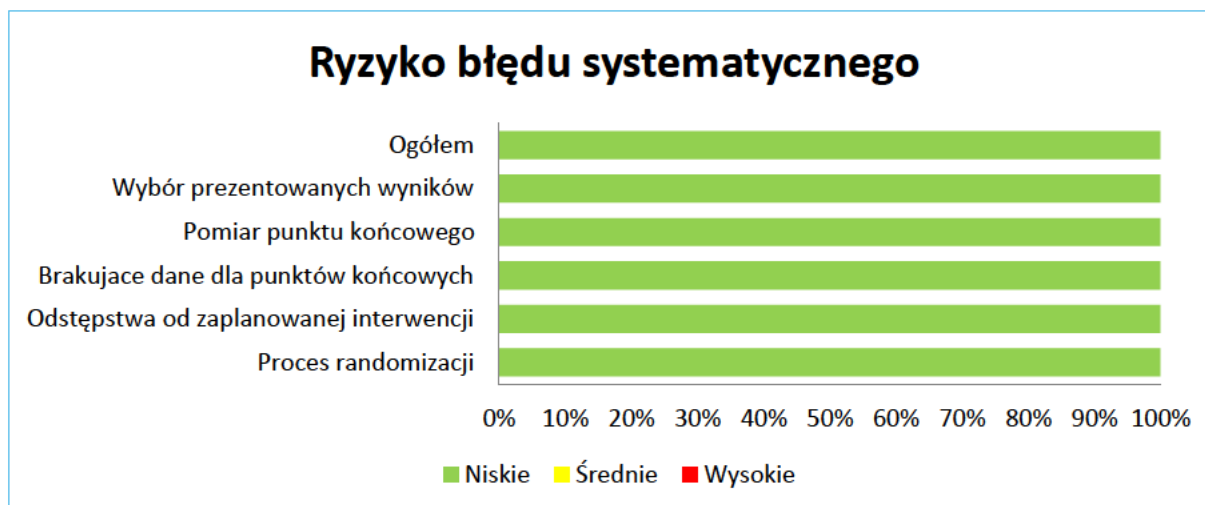
W tabeli poniżej podsumowano ryzyko wystąpienia błędów systematycznych dla najważniejszych punktów końcowych badania *COMMANDS*, ocenione według narzędzia RoB2 organizacji *Cochrane Collaboration*.

Tabela 8. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych oceny w badaniu *COMMANDS* (ocena RoB2).

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni i wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź HI-E ≥ 8 tygodni	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu proces randomizacji został opisany bardzo dokładnie – ogółem, randomizację prowadzono centralnie, wykorzystując procedurę randomizacji blokowej (bloki o rozmiarze 4). Procedura była prowadzona centralnie przy pomocy interaktywnego systemu głosowego (choć badanie nie było zaślepienie), sekwencja alokacji do momentu faktycznego przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji była utajniona. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji uznano za niskie. W badaniu *COMMANDS* przyjęto podejście ITT (analiza wszystkich pacjentów poddanych randomizacji), a w ramach analizy interim uwzględniono tych pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali leczenie przez przynajmniej 24 tygodnie, lub zakończyli leczenie przedwcześnie (tzn. nie uwzględniono w niej pacjentów, którzy wciąż otrzymywali leczenie, ale krócej niż 24 tygodnie), co było zgodne z planem statystycznym badania. W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii – pacjenci tacy stanowili znaczną większość populacji ITT (100% w grupie LUS oraz 98,9% w grupie PBO). W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji również oceniono jako niskie. Główny punkt końcowy, oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe wybrane do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego były w większości obiektywnymi w ocenie – opierały się na ocenie konieczności przeprowadzenia przetoczeń oraz liczbowym pomiarze stężenia hemoglobiny, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć dużego wpływu na ich ocenę. Odpowiedź HI-E oceniano według ustalonych kryteriów IWG z 2006 roku, więc ocena również powinna być w dużej mierze obiektywna (choć istniało ryzyko subiektywnej interpretacji niektórych z kryteriów). Podobnie, ocena bezpieczeństwa powinna być obiektywna w większości przypadków, jednak istniało ryzyko braku obiektywności w przypadku samodzielnej oceny pacjenta. Ponadto, analizę interim prowadzono w populacji o z góry zakładanej liczebności, która zapewniała odpowiednią moc statystyczną – w związku z tym, zarówno ryzyko wynikające z brakujących danych dla danego punktu końcowego, jak również z pomiaru punktu końcowego, uznano za niskie. W ramach oceny opisywanego badania nie stwierdzono, by wyniki prezentowane były wybiórczo, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związane z wybiórczym raportowaniem wyników także uznano za niskie. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w analizowanym badaniu uznano za niskie. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach .



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów, które stosowano w badaniu *COMMANDS*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniu *COMMANDS*.

Kategoria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18 lat lub więcej w momencie podpisywania formularza świadomej zgody ▪ Zdiagnozowany nowotwór mielodysplastyczny (MDS) według klasyfikacji WHO 2016 ▪ Klasyfikacja według kryteriów <i>Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)</i> jako choroba o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku ▪ Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym ▪ Endogenny poziom erytropoetyny (EPO) w surowicy <500 U/l ▪ Konieczność otrzymywania przetoczeń czerwonych krwinek (RBC): 2-6 jednostek skoncentrowanych krwinek czerwonych [pRBC] na 8 tygodni, przez minimum 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją, przy czym kwalifikowani pacjenci musieli mieć przetoczenie w związku z niskim poziomem hemoglobiny (≤ 9 g/dl z objawami niedokrwistości lub ≤ 7 g/dl bez dodatkowych objawów) – przetoczenia w innych przypadkach nie były kwalifikowane ▪ Poziom hemoglobiny <11,0 g/dl po ostatniej przetoczeń RBC przed randomizacją ▪ Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 ▪ Abstynencja seksualna lub stosownie odpowiednich metod antykoncepcji w przypadku pacjentów z potencjałem rozrodczym, niezależnie od płci
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie środkami stymulującymi erythropoezę (ESA, ang. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i>): pacjent nie mógł otrzymywać wcześniej więcej niż 2 dawki epoetyny alfa, z ostatnią dawką ≥ 8 tygodni przed randomizacją ▪ Czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) lub granulocytów-makrofagów (GM-CSF) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją (chyba że podawane w leczeniu gorączki neutropenicznej) ▪ Leki modyfikujące przebieg choroby (np. lenalidomid) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących takie leczenie przez maksymalnie 1 tydzień, ≥ 8 tygodni przed randomizacją, według decyzji badacza)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Kategoria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie leków hipometylujących oraz luspaterceptu ▪ Immunosupresyjna terapia MDS lub przeszczep komórek krwiotwórczych ▪ Leczenie następującymi lekami w ciągu 8 tygodni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> • wszelkie leczenie onkologiczne, takie jak chemioterapia • kortykosteroidy ogólnoustrojowe, chyba że pacjent był na stabilnej lub malejącej dawce przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją ze względu na inne schorzenia medyczne niż MDS. • leki wiążące żelazo, chyba że pacjent był na stabilnej lub malejącej dawce przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją • inne czynniki wzrostu erytrocytów (np. interleukina-3) • androgeny, chyba że stosowane w leczeniu hipogonadyzmu • hydroksymocznik. • retinoidy doustne (z wyjątkiem retinoidów miejscowych) • trójtlenek arsenu • interferon i interleukiny. • leki lub urządzenia medyczne na etapie badań eksperymentalnych, lub zatwierdzone terapie oceniane w nowych wskazaniach (jeśli 5-krotność okresu półtrwania stosowanego uprzednio leku eksperymentalnego przekraczała 8 tygodni, czas wykluczenia powinien być przedłużony do 5-krotnej wartości okresu półtrwania tego leku) ▪ MDS związane z delecją chromosomu 5q lub nieklasyfikowalny MDS ▪ Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPN) według klasyfikacji WHO z 2016 roku oraz nieklasyfikowalne MDS/MPN ▪ Atypowa przewlekła białaczka szpikowa (aCML), ostra białaczka szpikowa (AML), młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (JMML), BCR-ABL12, ▪ Wtórne postaci MDS ▪ Niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego ▪ Autoimmunologiczna lub dziedziczna niedokrwistość hemolityczna ▪ Klinicznie istotne schorzenia krwotoczne lub sekwestracje ▪ Niedoczynność tarczycy ▪ Niedobór żelaza (ferrytyna w surowicy <100 µg/l) ▪ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ▪ Nieprawidłowości laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> • Liczba bezwzględna neutrofilii <500/µl • Liczba płytek krwi <50 000/µl • Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <40 ml/min/1,73 m² • Zbyt wysokie parametry wątrobowe (AST, ALT) ≥3 × GGN • Zbyt wysoka bilirubina całkowita ≥2 × GGN (wyższe wartości mogły być akceptowalne i nie stanowić kryterium wykluczenia w przypadku, gdy wysokie stężenie bilirubiny mogło wynikać z nieefektywnej erytropoezy, lub z obecności zespołu Gilberta) ▪ Inne nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkami: podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy rak skóry, rak szyjki macicy <i>in situ</i>, rak piersi <i>in situ</i>, lub sporadyczne histologiczne wskazania raka prostaty [wskazujące na stopień choroby T1a lub T1b wg klasyfikacji TNM]) ▪ Duże zabiegi chirurgiczne w ciągu 8 tygodni przed randomizacją ▪ W wywiadzie przypadki: udaru mózgu, zdarzeń zatorowych lub krwotocznych w mózgu, przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej lub tętniczej w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Nowo występujące napady padaczkowe lub źle kontrolowana padaczka w ciągu 12 tygodni przed randomizacją ▪ Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze

Kategoria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenie wirusem HIV lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C ▪ Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne w wywiadzie, lub nadwrażliwość na rekombinowane białka lub którykolwiek składnik stosowanych preparatów ▪ Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>pure red cell aplasia</i>, PRCA) lub obecność przeciwciał przeciw EPO ▪ Schorzenia kardiologiczne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie: zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, ostra niezrównoważona niewydolność serca lub niewydolność stopnia III-IV wg kryteriów NYHA, niekontrolowana arytmia sercowa (w ocenie badacza) ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) <35% w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Ciąża lub karmienie piersią ▪ Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w ciągu 4 tygodni przed skyrningiem (dopuszczono wyleczonych całkowicie pacjentów, bez komplikacji po chorobie); wykluczono również pacjentów szczepionych żywą szczepionką przeciw COVID-19 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją ▪ Istotne schorzenia współistniejące, nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, schorzenia psychiczne, które mogły utrudniać udział pacjenta w badaniu, ograniczać jego bezpieczeństwo, lub ograniczać możliwość prowadzenia oceny oraz interpretacji jej wyników ▪ Przeciwwskazania do udziału w badaniu wynikające z lokalnych przepisów

Do badania *COMMANDS* kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat, nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), z rozpoznaniem nowotworów mielodysplastycznych (MDS) według kryteriów WHO 2016, z zawartością komórek blastycznych w szpiku kostnym <5% (potwierdzone przez centralne badanie laboratoryjne w momencie skryningu). Pacjenci musieli być klasyfikowani do bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego ryzyka według kryteriów IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*). Wymagano zależności od przetoczenia KKCz: pacjenci musieli otrzymać 2-6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych na 8 tygodni, przez co najmniej 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją. Dodatkowo, stężenie endogennej erytropoetyny musiało wynosić <500 U/l w momencie skryningu.

Kryteria wyłączenia obejmowały wcześniejsze leczenie ESA, lekami modyfikującymi przebieg choroby, lekami hipometylującymi lub luspaterceptem, a także rozpoznanie MDS z del(5q) lub niesklasyfikowanych MDS. Ponadto, z badania wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także pacjentów z istotnymi schorzeniami współistniejącymi lub innymi stanami medycznymi, mogącymi ograniczać ich bezpieczny udział w badaniu lub zaburzać wyniki badania czy też utrudniać interpretację wyników.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów biorących udział w badaniu *COMMANDS*. Autorzy zaznaczyli, że oceniane grupy były dobrze zbalansowane.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 10. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *COMMANDS*.

Charakterystyka	LUS (N = 178)	EPO (N = 178)	Ogółem (N = 356)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	74 (68; 80)	75 (69; 80)	74 (69; 80)
Czas od diagnozy MDS, mediana (IQR) [miesiące]	8 (2; 28,8)	5,2 (1,6; 18,5)	6,2 (1,8; 23,6)
Stężenie erytropoetyny w osoczu, mediana (IQR) [U/l]	78,7 (41,7; 185,3)	85,9 (40,5; 177,8)	84,5 (40,9; 179,1)
Status RS+, n/N (%)	130/178 (73,0%)	128/177 (72,3%)	258/355 (72,7%)
Zmutowany gen SF3B1, n/N (%)	111/176 (63,1%)	99/171 (57,9%)	210/347 (60,5%)
Intensywność przetoczeń w ciągu 8 tygodni, mediana (IQR) [jednostki]	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)
Stężenie hemoglobiny przed przetoczeniem, mediana (IQR) [g/dl]	7,8 (7; 8)	7,8 (7; 8)	7,8 (7; 8)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [$10^9/l$]	230 (155; 304)	235 (140; 324)	232 (144; 310)
Płeć			
Mężczyźni, n/N (%)	107/178 (60,1%)	91/178 (51,1%)	198/356 (55,6%)
Kobiety, n/N (%)	71/178 (39,9%)	87/178 (48,9%)	158/356 (44,4%)
Rasa			
Natywni mieszkańcy Ameryki lub Alaski, n/N (%)	0/178 (0,0%)	0/178 (0,0%)	0/356 (0,0%)
Azjatycka, n/N (%)	19/178 (10,7%)	24/178 (13,5%)	43/356 (12,1%)
Czarna lub afroamerykanie, n/N (%)	2/178 (1,1%)	0/178 (0,0%)	2/356 (0,6%)
Natywni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp pacyficznych, n/N (%)	0/178 (0,0%)	0/178 (0,0%)	0/356 (0,0%)
Biała, n/N (%)	142/178 (79,8%)	141/178 (79,2%)	283/356 (79,5%)
Nie raportowana/nieznana, n/N (%)	15/178 (8,4%)	13/178 (7,3%)	28/356 (7,9%)
Pochodzenie etniczne			
Hiszpańskie lub latynoskie, n/N (%)	11/178 (6,2%)	12/178 (6,7%)	23/356 (6,5%)
Inne niż hiszpańskie lub latynoskie, n/N (%)	151/178 (84,8%)	153/178 (86,0%)	304/356 (85,4%)
Nie raportowane, n/N (%)	16/178 (9,0%)	11/178 (6,2%)	27/356 (7,6%)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Charakterystyka	LUS (N = 178)	EPO (N = 178)	Ogółem (N = 356)
Nieznane, n/N (%)	0/178 (0,0%)	2/178 (1,1%)	2/356 (0,6%)
Klasyfikacja MDS wg WHO 2016			
MDS z dysplazją jednoliniową, n/N (%)	1/178 (0,6%)	4/178 (2,2%)	5/356 (1,4%)
MDS z dysplazją wieloliniową, n/N (%)	49/178 (27,5%)	46/178 (25,8%)	95/356 (26,7%)
MDS z dysplazją jednoliniową oraz RS+, n/N (%)	2/178 (1,1%)	6/178 (3,4%)	8/356 (2,2%)
MDS z dysplazją wieloliniową oraz RS+, n/N (%)	125/178 (70,2%)	117/178 (65,7%)	242/356 (68,0%)
MDS lub MPN z RS+ oraz z trombocytozą, n/N (%)	1/178 (0,6%)	4/178 (2,2%)	5/356 (1,4%)
Brak klasyfikacji, n/N (%)	0/178 (0,0%)	1/178 (0,6%)	1/356 (0,3%)
Kategoria ryzyka MDS wg IPSS-R			
Bardzo niskie, n/N (%)	16/178 (9,0%)	17/178 (9,6%)	33/356 (9,3%)
Niskie, n/N (%)	126/178 (70,8%)	131/178 (73,6%)	257/356 (72,2%)
Średnie, n/N (%)	34/178 (19,1%)	28/178 (15,7%)	62/356 (17,4%)
Wysokie, n/N (%)	1/178 (0,6%)	0/178 (0,0%)	1/356 (0,3%)
Brak oceny, n/N (%)	1/178 (0,6%)	2/178 (1,1%)	3/356 (0,8%)
Kategoria stężenia erytropoetyny w osoczu			
≤200, n/N (%)	141/178 (79,2%)	141/178 (79,2%)	282/356 (79,2%)
≤100, n/N (%)	100/178 (56,2%)	103/178 (57,9%)	203/356 (57,0%)
>100 i ≤200, n/N (%)	41/178 (23,0%)	38/178 (21,3%)	79/356 (22,2%)
>200 i <500, n/N (%)	37/178 (20,8%)	37/178 (20,8%)	74/356 (20,8%)
Kategorie intensywności przetoczeń			
<4 jednostek/8 tygodni, n/N (%)	114/178 (64,0%)	109/178 (61,2%)	223/356 (62,6%)
2 jednostki/8 tygodni, n/N (%)	80/178 (44,9%)	79/178 (44,4%)	159/356 (44,7%)
≥4 jednostek/8 tygodni, n/N (%)	64/178 (36,0%)	69/178 (38,8%)	133/356 (37,4%)
Kategoria stężenia hemoglobiny			
<8 g/dl, n/N (%)	107/178 (60,1%)	106/178 (59,6%)	213/356 (59,8%)
≥8 g/dl, n/N (%)	71/178 (39,9%)	72/178 (40,4%)	143/356 (40,2%)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

W randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3 (próba *COMMANDS*) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu (LUS) z epoetyną alfa (EPO) u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS). Łącznie do badania włączono 356 dorosłych pacjentów, których randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej LUS (N=178) lub EPO (N=178).

Analiza charakterystyk wyjściowych wykazała bardzo dobrą równowagę między grupami badanymi pod względem większości parametrów demograficznych i klinicznych związanych z przebiegiem MDS, co świadczy o poprawności przeprowadzonego procesu randomizacji. Mediana wieku pacjentów wynosiła 74 lata, a zatem próbę stanowiły głównie osoby starsze. Nie zaobserwowano istotnych różnic w medianie czasu od rozpoznania MDS, który wynosił około 6 miesięcy w całej analizowanej populacji. Pod względem pochodzenia etnicznego i rasowego, zdecydowaną większość stanowili pacjenci rasy białej (około 80%) o niełatynoskim pochodzeniu etnicznym (85%). Reprezentacja innych grup etnicznych i rasowych w badanej populacji była niewielka – druga w kolejności reprezentowana rasa, azjatycka, dotyczyła jedynie 12% pacjentów badania. Warto odnotować niewielką przewagę mężczyzn (60%) w grupie leczonej LUS oraz wyższy odsetek pacjentów z mutacją genu SF3B1 (63% vs 58% w grupie EPO). Ogólnie jednak, rozkład charakterystyk wyjściowych był bardzo dobrze zrównoważony między obiema grupami.

Analizując podtypy MDS według klasyfikacji WHO 2016, dominującą postacią były MDS z dysplazją wieloliniową oraz obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS+), obejmując blisko 70% pacjentów. Tylko około 1% stanowiła grupa MDS z dysplazją jednoliniową. Ocena ryzyka według IPSS-R wskazywała, że większość chorych (ponad 70%) zaliczana była do niskiej kategorii ryzyka.

Istotnym kryterium włączenia do badania było stężenie endogennej erytropoetyny ≤ 500 U/l, i u większości włączonych pacjentów (około 79%) stężenie to wynosiło 200 U/l lub mniej. Mediana wyjściowego stężenia erytropoetyny oscylowała wokół 85 U/l. Około 60% pacjentów miało stężenie hemoglobiny < 8 g/dl przed przetoczeniem, przy medianie na poziomie 7,8 g/dl w obu grupach.

Wyjściowa intensywność przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych była również dobrze zbilansowana między grupami, z medianą wynoszącą 3 jednostki na 8 tygodni przed badaniem. Około 37% pacjentów otrzymywało ≥ 4 jednostki/8 tygodni. Liczba płytek krwi była stosunkowo dobrze zachowana, z medianą $230\text{--}235 \times 10^9/l$.

W momencie przeprowadzenia głównej analizy, opisanej w publikacji *Della Porta 2024*, kolejni pacjenci zostali poddani randomizacji. Ogółem, analizowana populacja powiększyła się o 7 pacjentów: 4 w grupie

luspaterceptu oraz 3 w grupie epoetyny. Uaktualnione charakterystyki wyjściowe pacjentów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *COMMANDS*, analiza główna (*Della Porta 2024*).

Charakterystyka	LUS (N = 182)	EPO (N = 181)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	74 (68; 80)	74 (69; 80)
Wyjściowe obciążenie przetoczeniami, mediana (IQR) [jednostki]	3 (2; 4)	3 (2; 4)
Czas od diagnozy MDS, mediana (IQR) [lata]	8,0 (2,0; 28,8)	5,1 (1,6; 16,8)
Stężenie hemoglobiny przed przetoczeniem, mediana (IQR) [g/dl]	7,8 (7,1; 8,2)	7,8 (7,1; 8,3)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [$\times 10^9/l$]	230 (155; 305)	236 (143; 324)
Stężenie erytropoetyny w surowicy, mediana (IQR) [U/l]	77,2 (41; 184,8)	85,4 (40,6; 177,3)
Płeć		
Mężczyźni, n/N (%)	109/182 (59,9%)	92/181 (50,8%)
Kobiety, n/N (%)	73/182 (40,1%)	89/181 (49,2%)
Rasa		
Azjatycka, n/N (%)	19/182 (10,4%)	25/181 (13,8%)
Czarna lub afroamerykanie, n/N (%)	2/182 (1,1%)	0/181 (0,0%)
Biała, n/N (%)	146/182 (80,2%)	143/181 (79,0%)
Nie raportowana/nieznana, n/N (%)	15/182 (8,2%)	13/181 (7,2%)
Pochodzenie etniczne		
Hiszpańskie lub latynoskie, n/N (%)	11/182 (6,0%)	12/181 (6,6%)
Inne niż hiszpańskie lub latynoskie, n/N (%)	155/182 (85,2%)	156/181 (86,2%)
Nie raportowana/nieznane, n/N (%)	16/182 (8,8%)	13/181 (7,2%)
Kategorie intensywności przetoczeń		
<4 jednostek/8 tygodni, n/N (%)	118/182 (64,8%)	111/181 (61,3%)
≥4 jednostek/8 tygodni, n/N (%)	64/182 (35,2%)	70/181 (38,7%)
Klasyfikacja MDS wg WHO		

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Charakterystyka	LUS (N = 182)	EPO (N = 181)
MDS z dysplazją z jednej linii komórkowej, n/N (%)	1/182 (0,5%)	4/181 (2,2%)
MDS z dysplazją z wielu linii komórkowych, n/N (%)	50/182 (27,5%)	47/181 (26,0%)
MDS z dysplazją z jednej linii komórkowej oraz RS+, n/N (%)	2/182 (1,1%)	6/181 (3,3%)
MDS z dysplazją z wielu linii komórkowych oraz RS+, n/N (%)	127/182 (69,8%)	118/181 (65,2%)
MDS lub MPN z RS+ oraz z trombocytopenią, n/N (%)	2/182 (1,1%)	5/181 (2,8%)
Brak klasyfikacji, n/N (%)	0/182 (0,0%)	1/181 (0,6%)
Kategoria ryzyka MDS wg IPSS-R		
Bardzo niskie, n/N (%)	16/182 (8,8%)	17/181 (9,4%)
Niskie, n/N (%)	130/182 (71,4%)	133/181 (73,5%)
Średnie, n/N (%)	34/182 (18,7%)	29/181 (16,0%)
Wysokie, n/N (%)	1/182 (0,5%)	0/181 (0,0%)
Brak oceny, n/N (%)	1/182 (0,5%)	2/181 (1,1%)
Stan sprawności ECOG		
0, n/N (%)	74/182 (40,7%)	69/181 (38,1%)
1, n/N (%)	104/182 (57,1%)	94/181 (51,9%)
2, n/N (%)	4/182 (2,2%)	18/181 (9,9%)
Status obecności pierścieniowatych sideroblastów (RS)		
RS+, n/N (%)	133/182 (73,1%)	130/181 (71,8%)
RS-, n/N (%)	49/182 (26,9%)	50/181 (27,6%)
Brak danych, n/N (%)	0/182 (0,0%)	1/181 (0,6%)
Status mutacji genu SF3B1		
Zmutowany, n/N (%)	114/182 (62,6%)	101/181 (55,8%)
Niezmutowany, n/N (%)	65/182 (35,7%)	72/181 (39,8%)
Brak danych, n/N (%)	3/182 (1,6%)	8/181 (4,4%)
Kategorie stężenia hemoglobiny		
<8 g/dl, n/N (%)	110/182 (60,4%)	108/181 (59,7%)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Charakterystyka	LUS (N = 182)	EPO (N = 181)
≥8 g/dl, n/N (%)	72/182 (39,6%)	73/181 (40,3%)
Kategorie stężenia erytropoetyny w surowicy		
≤200 U/l, n/N (%)	145/182 (79,7%)	144/181 (79,6%)
>200 do <500 U/l, n/N (%)	37/182 (20,3%)	37/181 (20,4%)

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W celu oceny możliwości odniesienia wyników badania *COMMANDS* do populacji, która będzie uwzględniana w proponowanym programie lekowym, zestawiono kryteria włączenia do badania *COMMANDS* z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Zestawienie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena zgodności populacji badania *COMMANDS* z populacją zdefiniowaną w proponowanym programie lekowym.

Kryteria włączenia w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia do badania	Zgodność
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; ▪ niedokrwistością zależną od przetoczeń (≥3 jednostki kkcw w ciągu 16 tygodni) przed kwalifikacją do programu ▪ jeśli do programu kwalifikowane są kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. <p>Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18 lat lub więcej w momencie podpisywania formularza świadomej zgody ▪ Zdiagnozowany nowotwór mielodysplastyczny (MDS) według klasyfikacji WHO 2016 ▪ Klasyfikacja według kryteriów <i>Revised International Prognostic Scoring System</i> (IPSS-R) jako choroba o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku ▪ Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym ▪ Endogenny poziom erytropoetyny (EPO) w surowicy <500 U/l ▪ Konieczność otrzymywania przetoczeń czerwonych krwinek (RBC): 2-6 jednostek skoncentrowanych krwinek czerwonych [pRBC] na 8 tygodni, przez minimum 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją, przy czym kwalifikowani pacjenci musieli mieć przetoczenie w związku z niskim poziomem hemoglobiny (≤9 g/dl z objawami niedokrwistości lub ≤7 g/dl bez dodatkowych objawów) – przetoczenia w innych przypadkach nie były kwalifikowane – mediana liczby przetoczeń w okresie 8 tygodni: 3 ▪ Poziom hemoglobiny <11,0 g/dl po ostatniej przetoczeń RBC przed randomizacją ▪ Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 ▪ Abstynencja seksualna lub stosownie odpowiednich metod antykoncepcji w przypadku pacjentów z potencjałem rozrodczym, niezależnie od płci 	Populacje zgodne

Kryteria włączenia w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia do badania	Zgodność
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak wcześniejszego leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA, ang. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i>): pacjent nie mógł otrzymywać wcześniej więcej niż 2 dawki epoetyny alfa, z ostatnią dawką ≥ 8 tygodni przed randomizacją ▪ Wykluczono chorych z MDS związanym z delecją chromosomu 5q lub nieklasyfikowalnym MDS 	

Ogółem, populacje badania *COMMANDS* oraz proponowanego programu lekowego były zgodne. Obie populacje obejmowały dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń, w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku według kryteriów *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)*. W przypadku uwzględnienia w programie oraz badaniu kobiet mogących zajść w ciążę, wymagana jest skuteczna metoda antykoncepcji. W badaniu wprowadzono dodatkowo wymóg odpowiedniego stopnia sprawności pacjenta według skali ECOG (0-2 punktów), obecności mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, oraz poziomu erytropoetyny < 500 U/l, ponadto wykluczano pacjentów z delecją chromosomu 5q – takich kryteriów nie precyzowano w kryteriach włączenia do programu, jednak jest mało prawdopodobne, by potencjalne różnice wynikające z tych czynników ograniczały w istotnym stopniu możliwość odniesienia wyników w populacji badania *COMMANDS* do populacji poszerzającej prowadzony program lekowy.

W badaniu *COMMANDS* wprowadzono również istotne kryterium odnośnie wcześniejszego leczenia – wzięli w nim udział pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni środkami stymulującymi erytropoezę – kryterium takie nie znajduje się w zapisach proponowanego programu lekowego. Należy jednak mieć na uwadze, że proponowany program lekowy stanowi poszerzenie obecnie prowadzonego programu leczenia pacjentów z niedokrwistością w przebiegu MDS, uwzględniającego luspatercept. Wyniki badania *COMMANDS* pozwalają na wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie u pacjentów, o których poszerzy się prowadzony program lekowy, w zakresie chorych nie otrzymujących leczenia ESA (bez chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę).

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *COMMANDS* luspatercept (LUS) był podawany we wstrzyknięciach podskórnych co 3 tygodnie, rozpoczynając od dawki 1,0 mg/kg masy ciała, z możliwością zwiększenia do 1,33 mg/kg, a następnie do maksymalnej dawki 1,75 mg/kg. Epoetyna alfa (EPO) była podawana we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu, rozpoczynając od dawki 450 IU/kg masy ciała, z możliwością zwiększenia do

787,5 IU/kg, a następnie do maksymalnej dawki 1050 IU/kg (całkowita maksymalna dawka 80000 IU). Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń, antybiotyków, leków przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych. W obu grupach umożliwiono modyfikowanie stosowanego leczenia (zwiększenie/zmniejszenie dawki, opóźnienie podania kolejnej dawki), w zależności od efektów leczenia, zdarzeń niepożądanych i obserwowanych parametrów laboratoryjnych. Szczegóły interwencji prowadzonej w badaniu *COMMANDS* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych ramionach badania *COMMANDS*.

Kategoria oceny	LUS	EPO
Schemat stosowania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Luspatercept podawany podskórnie ▪ Dawka początkowa 1,00 mg/kg masy ciała, mogła być zwiększana do 1,33 mg/kg masy ciała a następnie maksymalnie do 1,75 mg/kg masy ciała ▪ Podanie co 3 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Epoetyna alfa podawana podskórnie ▪ Dawka początkowa 450 IU/kg masy ciała, mogła być zwiększana do 787,5 IU/kg masy ciała a następnie maksymalnie do 1050 IU/kg masy ciała (całkowita dopuszczalna dawka wynosiła 80000 IU) ▪ Podanie co 1 tydzień
Modyfikacje stosowanego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkę luspaterceptu można było modyfikować od 1 dnia 7 tygodnia (od 3 dawki) ▪ Dawkę zwiększano w dwóch krokach: najpierw do 1,33 mg/kg masy ciała, a następnie do maksymalnie 1,75 mg/kg masy ciała ▪ Dawkę można było zwiększyć (o jeden poziom) w przypadku odnotowania u pacjenta 4 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny poniżej zakresu docelowego wynoszącego 10-12 g/dl (jeśli wartość znajdowała się w docelowym zakresie w wyniku działania przetoczenia krwi, dawka wciąż mogła być dostosowywana) • wzrost stężenia hemoglobiny względem pomiaru przed poprzednią dawką ≤ 1 g/dl (jeśli wzrost był >1 g/dl, a wynikało to z przetoczenia krwi, dawka mogła być dostosowywana) • dwie wcześniejsze dawki luspaterceptu miały taką samą dawkę • pacjent nie miał opóźnienia podania, ani zmniejszenia dawki w przypadku dwóch ostatnich podań leku (wyjątek stanowiło opóźnienie podania wynikające z zastosowania przetoczenia) ▪ W badaniu dopuszczono również zmniejszenie dawki stosowanego leczenia, oraz opóźnienie podania leku ▪ Zmniejszenie prowadzono stopniowo, za każdym razem obniżając dawkę o 1 poziom. Jeśli chory otrzymywał już dawkę wyjściową (1,0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkę EPO można było modyfikować od 1 dnia 7 tygodnia (od 7 dawki) ▪ Dawkę zwiększano stopniowo: najpierw do 787,5 IU/g, a następnie do 1050 IU/kg (maksymalnie 80000 IU) ▪ Dawkę można było zwiększyć lub zmniejszyć o 1 poziom, zwiększenie nie mogło wystąpić częściej niż co 4 tygodnie ▪ Opóźnienie lub redukcję dawki rozważano w kontekście stężenia hemoglobiny oraz pojawiania się zdarzeń niepożądanych; jeśli pacjent otrzymywał podstawową dawkę (450 IU/kg), zmniejszano ją do 337,5 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z AEs ≥ 3 stopnia nasilenia mieli opóźnienie dawkowania do momentu poprawy stopnia AEs do wartości wyjściowych lub do stopnia ≤ 1; leczenie przerywano w przypadku konieczności zastosowania redukcji dawki ≥ 2 razy • pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/dl (nie związanym z przetoczeniem) w ciągu 4 tygodni mieli zmniejszaną dawkę EPO; pacjenci ze stężeniem hemoglobiny przed podaniem leku ≥ 12 g/dl mieli opóźnioną dawkę leku, aż do uzyskania stężenia hemoglobiny <11 g/dl, i kontynuowali następnie leczenie w tej samej dawce, lub o stopień mniejszej • pacjenci ze wzrostem WBC (liczby białych krwinek) $\geq 50\%$ w porównaniu z

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Kategoria oceny	LUS	EPO
	<p>mg/kg), zmniejszenie następowo do dawki 0,8 mg/kg, następnie do 0,6 mg/kg oraz do 0,45 mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem niepożądanym w stopniu ≥ 3 mieli opóźnioną dawkę aż do obniżenia się stopnia AEs do ≤ 1 (lub do wyjściowej wartości), następnie wznawiano leczenie w dawce o 1 poziom niższej. W przypadku konieczności redukcji dawki częściej niż 2 razy z powodu AEs, leczenie pacjenta było przerywane ▪ Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dl mieli opóźnione podanie leku do czasu unormowania się stężenia hemoglobiny < 11 g/dl ▪ Pacjenci ze wzrostem liczby białych krwinek (WBC) $\geq 50\%$ w porównaniu z pomiarem przed podaniem danej dawki leku, mieli opóźnione podanie leku; pacjenci mogli wznović leczenie po uzyskaniu WBC poniżej GGN w ciągu 2 tygodni (w przypadku utrzymywania się wzrostu WBC ≥ 2 tygodni opóźnienie było kontynuowane, i oceniano status progresji MDS – w przypadku braku progresji choroby i powrotu WBC poniżej GGN pacjent mógł wznović leczenie, w innym przypadku leczenie przerywano) ▪ Pacjenci z odsetkiem blastów w krwi obwodowej $\geq 1\%$, mieli wstrzymywane leczenie i wykonywano analizę w rozmazie krwi obwodowej; leczenie było przerywane w przypadku potwierdzenia obserwacji $\geq 1\%$ blastów przez centralne laboratorium; w przypadku braku potwierdzenia pacjent kontynuował leczenie w następnej planowanej dawce ▪ Pacjenci z pogorszeniem leukopenii, neutropenia i/lub trombocytopenii o przynajmniej 2 stopnie do stopnia ≥ 3 lub pacjenci z pogorszeniem niedokrwistości (zwiększenie o $\geq 50\%$ intensywności przetoczeń, ze pogorszeniem ≥ 2 stopni leukopenii, neutropenii i/lub trombocytopenii), pacjenci mieli opóźnione podanie kolejnej dawki, do poprawy ocenianym parametrów do wartości wyjściowej lub do stopnia ≤ 1; w przypadku braku poprawy oceniano progresję MDS i pacjent kończył leczenie, jeśli była stwierdzana (w przypadku braku stwierdzenia, osoba monitorująca badanie decydowała o dalszym stosowaniu leku u pacjenta) 	<p>poziomem przed podaniem danej dawki (lub wzrostem tego parametru powyżej GGN, w przypadku braku stanów związanych ze wzrostem WBC, takich jak zakażenia lub stosowanie kortykosteroidów) mieli opóźnione dawkowanie; wznovienie było możliwe po uzyskaniu WBC $< GGN$ w ciągu 2 tygodni; w przypadku utrzymania się WBC $> GGN$ przez ≥ 2 kolejne tygodnie (w przypadku braku stanów związanych ze wzrostem WBC), opóźnienie kontynuowano i oceniano progresję MDS i leczenie mogło być kontynuowane przypadku braku progresji i powrotu wartości WBC $< GGN$; w innym przypadku leczenie przerywano</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z odsetkiem blastów w krwi obwodowej $\geq 1\%$, mieli wstrzymywane leczenie i wykonywano analizę w rozmazie krwi obwodowej; leczenie było przerywane w przypadku potwierdzenia obserwacji $\geq 1\%$ blastów przez centralne laboratorium; w przypadku braku potwierdzenia wykonywano analizę powtórnie i w przypadku kolejnego braku potwierdzenia leczenie wznawiano w następnej planowanej dawce; w przypadku potwierdzenia odsetka blastów $\geq 1\%$ przerywano leczenie • jeśli jakiegokolwiek opóźnienie dawkowania trwało dłużej niż 12 kolejnych tygodni, leczenie przerywano
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w badaniu dozwolono stosowanie najlepszego leczenia wspierającego (w tym przetoczenia krwi, antybiotyki, leczenie przeciwwirusowe oraz przeciwgrzybiczne) 	

Ocena stanu choroby była przeprowadzana w 169 dniu (24 tygodniu) leczenia, a następnie co 24 tygodnie. Pacjenci bez korzyści klinicznej (zdefiniowanej jako redukcja intensywności przetoczeń ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych na 8 tygodni w porównaniu do wartości wyjściowej) lub z

progresją choroby według kryteriów IWG mieli przerywane leczenie luspaterceptem lub epoetyną alfa i przechodzili do obserwacji po leczeniu (ang. *post-treatment follow-up*). Pacjenci z korzyścią kliniczną i bez progresji mogli kontynuować leczenie do czasu progresji, zgonu, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji lekarza lub wycofania zgody na udział w badaniu, po czym przechodzili do długoterminowej obserwacji (ang. *long-term follow-up*). Obserwacja po leczeniu obejmowała zgłaszanie zdarzeń niepożądanych przez 42 dni po ostatniej dawce oraz zbieranie danych o przetoczeniach przez co najmniej 8 tygodni lub do końca leczenia (którakolwiek data była późniejsza). Długoterminowa obserwacja obejmowała monitorowanie innych nowotworów, progresji do ostrej białaczki szpikowej, kolejnych terapii MDS oraz przeżycia; przez 5 lat od pierwszej dawki lub 3 lata od ostatniej (co późniejsze) lub do momentu zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu lub utraty z obserwacji. Obserwacja mogła być prowadzona w postaci telefonicznego wywiadu co 12 tygodni przez pierwsze 3 lata, i co 6 miesięcy po tym czasie.

Wszystkich pacjentów monitorowano pod kątem zdarzeń niepożądanych do 42 dni po ostatniej dawce leku. Większość ocen prowadzono przy każdej wizycie (co 21 dni), przed podaniem dawki leku, i ocena obejmowała objawy kliniczne, zdarzenia niepożądane, wyniki laboratoryjne, radiologiczne, chirurgiczne oraz z badania przedmiotowego, lub innych procedur. Zdarzenia niepożądane rejestrowano w elektronicznych formularzach i w dokumentacji pacjentów. Nasilenie zdarzeń oceniano według kryteriów CTCAE (v4.03). Zdarzenia ciężkie definiowano jako skutkujące zgonem, zagrożeniem życia, hospitalizacją, trwałą niepełnosprawnością, wadami wrodzonymi lub istotne medycznie. Związek zdarzeń z leczeniem oceniał badacz. Zdefiniowano zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania oraz inne istotne zdarzenia na podstawie danych przedklinicznych i znanego profilu bezpieczeństwa badanych leków.

W momencie analizy interim, której wyniki przedstawiono w publikacji *Platzbecker 2023*, mediana czasu leczenia wynosiła 42 (IQR: 20; 73) tygodni w grupie luspaterceptu oraz 27 (IQR: 19; 55) tygodni w grupie epoetyny alfa. Pacjenci z grupy LUS otrzymali medianę 13 (IQR: 6; 23) dawek, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej medianę 26 (IQR: 18; 50) dawek. Maksymalną dopuszczoną dawkę luspaterceptu (1,75 mg/kg) otrzymało 49% chorych z grupy otrzymującej ten lek, natomiast maksymalną dopuszczoną dawkę epoetyny alfa (1050 IU/kg) otrzymało 58% chorych z grupy kontrolnej. Podsumowanie otrzymanego leczenia w ramach badania *COMMANDS* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie stosowanego leczenia w badaniu *COMMANDS*, analiza interim (Platzbecker 2023).

Element oceny	LUS (N = 178)	EPO (N = 176)
Pacjenci kończący pełne 24 tygodnie leczenia, n (%)	127 (71%)	118 (67%)
Pacjenci w dalszym ciągu otrzymujący leczenie, n (%)	100 (56%)	71 (40%)
Mediana czasu trwania leczenia (IQR) [tygodnie]	42 (20; 73)	27 (19; 55)
Mediana liczby otrzymanych dawek (IQR)	13 (6; 23)	26 (18; 50)
Maksymalna planowana dawka – luspatercept 1 mg/kg, n (%)	56 (32%)	0 (0%)
Maksymalna planowana dawka – luspatercept 1,33 mg/kg, n (%)	34 (19%)	0 (0%)
Maksymalna planowana dawka – luspatercept 1,75 mg/kg, n (%)	88 (49%)	0 (0%)
Maksymalna planowana dawka – epoetyna alfa 450 IU/kg, n (%)	0 (0%)	47 (27%)
Maksymalna planowana dawka – epoetyna alfa 787,5 IU/kg, n (%)	0 (0%)	27 (15%)
Maksymalna planowana dawka – epoetyna alfa 1050 IU/kg, n (%)	0 (0%)	102 (58%)
Pacjenci kontynuujący badanie w obserwacji po leczeniu (do 42 dni) , n (%)	46 (26%)	76 (43%)
Pacjenci kontynuujący badania w długoterminowej obserwacji, n (%)	46 (26%)	71 (40%)
Zwiększanie dawki		
Pacjenci z ≥ 1 zwiększeniem dawki	125 (70%)	131 (74%)
Zwiększenie dawki od 0,8 mg/kg do 1,0 mg/kg	6 (3%)	0 (0%)
Zwiększenie dawki od 1,0 mg/kg do 1,33 mg/kg	122 (69%)	0 (0%)
Zwiększenie dawki od 1,33 mg/kg do 1,75 mg/kg	88 (49%)	0 (0%)
Zwiększenie dawki od 337,5 IU/kg do 450 IU/kg	0 (0%)	6 (3%)
Zwiększenie dawki od 450 IU/kg do 787,5 IU/kg	0 (0%)	129 (73%)
Zwiększenie dawki od 787,5 IU/kg do 1050 IU/kg	0 (0%)	102 (58%)
Powód zwiększenia dawki: zdefiniowany protokołem	116 (65%)	121 (69%)
Powód zwiększenia dawki: utrata odpowiedzi lub spadek stężenia hemoglobiny ≥ 1 g/dl	0 (0%)	8 (5%)
Powód zwiększenia dawki: decyzja badacza	23 (13%)	17 (10%)
Powód zwiększenia dawki: inny	1 (1%)	1 (1%)
Powód zwiększenia dawki: brak danych	2 (1%)	2 (1%)
Mediana czasu do eskalacji dawki (IQR) [dni]	45 (43; 125)	43 (43; 50)
Opóźnienie dawkowania		
Pacjenci z ≥ 1 przypadkiem opóźnienia dawki	84 (47%)	64 (36%)
Powód opóźnienia dawki: AEs	38 (21%)	30 (17%)
Powód opóźnienia dawki: stężenie hemoglobiny przed planowanym podaniem ≥ 12 g/dl	36 (20%)	18 (10%)
Powód opóźnienia dawki: zwiększona liczba białych krwinek	1 (1%)	2 (1%)
Powód opóźnienia dawki: obecność $\geq 1\%$ blastów we krwi obwodowej	1 (1%)	2 (1%)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Element oceny	LUS (N = 178)	EPO (N = 176)
Powód opóźnienia dawki: decyzja badacza	4 (2%)	3 (2%)
Powód opóźnienia dawki: inny	38 (21%)	27 (15%)
Mediana czasu do opóźnienia dawki (IQR) [dni]	175,5 (99,0; 275,5)	84,5 (36,5;176,5)
Mediana czasu do opóźnienia dawki z powodu AEs (IQR) [dni]	204,0 (98,0; 321,0) n = 38	102,0 (29,0; 197,0) n = 30
Mediana czasu do opóźnienia dawki z powodu stężenia hemoglobiny >12 g/dl (IQR) [dni]	247,5 (110,0; 358,0) n = 36	74,5 (50,0; 169,0) n = 18
Redukcja dawki		
Pacjenci z ≥1 przypadkiem redukcji dawki	21 (12%)	24 (14%)
Redukcja dawki z 1,75 mg/kg do 1,33 mg/kg	5 (3%)	0 (0%)
Redukcja dawki z 1,33 mg/kg do 1,0 mg/kg	3 (2%)	0 (0%)
Redukcja dawki z 1,33 mg/kg do 0,8 mg/kg	1 (1%)	0 (0%)
Redukcja dawki z 1,0 mg/kg do 0,8 mg/kg	12 (7%)	0 (0%)
Redukcja dawki z 0,8 mg/kg do 0,6 mg/kg	1 (1%)	0 (0%)
Redukcja dawki z 0,6 mg/kg do 0,45 mg/kg	1 (1%)	0 (0%)
Redukcja dawki z 1050 IU/kg do 787,5 IU/kg	0 (0%)	7 (4%)
Redukcja dawki z 787,5 IU/kg do 450 IU/kg	0 (0%)	7 (4%)
Redukcja dawki z 450 IU/kg do 337,5 IU/kg	0 (0%)	16 (9%)
Powód redukcji dawki: AEs	7 (4%)	4 (2%)
Powód redukcji dawki: zwiększenie hemoglobiny ≥2 g/dl względem wcześniejszego pomiaru	9 (5%)	0 (0%)
Powód redukcji dawki: zwiększenie hemoglobiny ≥2 g/dl w ciągu 4 tygodni	0 (0%)	6 (3%)
Powód redukcji dawki: zgodnie z protokołem	1 (1%)	7 (4%)
Powód redukcji dawki: decyzja badacza	5 (3%)	7 (4%)
Powód redukcji dawki: inny	1 (1%)	2 (1%)
Powód redukcji dawki: brak danych	0 (0%)	2 (1%)
Mediana czasu do redukcji dawki (IQR) [dni]	87,0 (42,0; 259,0) n = 21	87,0 (53,0; 156,5) n = 24
Mediana czasu do redukcji dawki z powodu AEs (IQR) [dni]	127,0 (69–259) n = 7	67,0 (22–109) n = 4
Mediana czasu do redukcji dawki z powodu stężenia hemoglobiny >2 g/dl (IQR) [dni]	30,0 (22,0; 392,0) n = 9	57,0 (50,0; 280,0) n = 6

Zaktualizowane dane odnośnie stosowanego leczenia (w momencie wykonania głównej analizy), obejmujące nieco większą populację chorych, przedstawiono w publikacji *Della Porta 2024* (dodatkowe informacje odnaleziono również w dokumencie *EPAR 2024*) – dane te zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 15. Podsumowanie stosowanego leczenia w badaniu *COMMANDS*, analiza główna (*Della Porta 2024, EPAR 2024*).

Element oceny	LUS (N = 182)	EPO (N = 179)
Pacjenci kończący pełne 24 tygodnie leczenia, n (%)	162 (89,0%)	142 (79,3)
Pacjenci kończący pełne 48 tygodni leczenia, n (%)	101 (55,5%)	76 (42,5%)
Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [tygodnie]	51,3 (3-196)	37,0 (1-202)
Mediana liczby otrzymanych dawek (IQR)	16,5 (1-60)	33,0 (1-194)
Pacjenci otrzymujący luspatercept 1 mg/kg, n (%)	43 (24%)	-
Pacjenci otrzymujący luspatercept 1,33 mg/kg, n (%)	26 (14%)	-
Pacjenci otrzymujący luspatercept 1,75 mg/kg, n (%)	113 (62%)	-
Pacjenci otrzymujący epoetyna alfa 450 IU/kg, n (%)	-	35 (20%)
Pacjenci otrzymujący epoetyna alfa 787,5 IU/kg, n (%)	-	28 (16%)
Pacjenci otrzymujący epoetyna alfa 1050 IU/kg, n (%)	-	116 (65%)
Całkowita liczba otrzymanych dawek	2950	6729
Liczba otrzymanych dawek: luspatercept 1 mg/kg, n (%)	1298 (34,5%)	-
Liczba otrzymanych dawek: luspatercept 1,33 mg/kg, n (%)	765 (20,4%)	-
Liczba otrzymanych dawek: luspatercept 1,75 mg/kg, n (%)	1491 (39,7%)	-
Liczba otrzymanych dawek: luspatercept 0,80 mg/kg, n (%)	185 (4,9%)	-
Liczba otrzymanych dawek: luspatercept 0,60 mg/kg, n (%)	5 (0,1%)	-
Liczba otrzymanych dawek: luspatercept 0,45 mg/kg, n (%)	13 (0,3%)	-
Liczba otrzymanych dawek: epoetyna alfa 450 IU/kg, n (%)	-	1923 (23,1%)
Liczba otrzymanych dawek: epoetyna alfa 787,5 IU/kg, n (%)	-	1883 (22,6%)
Liczba otrzymanych dawek: epoetyna alfa 1050 IU/kg, n (%)	-	4024 (48,3%)
Liczba otrzymanych dawek: epoetyna alfa 337,5 IU/kg, n (%)	-	504 (6,0%)
Zwiększanie dawki		
Pacjenci z ≥ 1 zwiększeniem dawki, n (%)	143 (78,6%)	146 (81,6%)
Zwiększenie dawki od 0,8 mg/kg do 1,0 mg/kg, n (%)	7 (3,8%)	0 (0,0%)
Zwiększenie dawki od 1,0 mg/kg do 1,33 mg/kg, n (%)	139 (76,4%)	0 (0,0%)
Zwiększenie dawki od 1,33 mg/kg do 1,75 mg/kg, n (%)	113 (62,1%)	0 (0,0%)
Zwiększenie dawki od 337,5 IU/kg do 450 IU/kg, n (%)	0 (0,0%)	8 (4,5%)
Zwiększenie dawki od 450 IU/kg do 787,5 IU/kg, n (%)	0 (0,0%)	144 (80,4%)
Zwiększenie dawki od 787,5 IU/kg do 1050 IU/kg, n (%)	0 (0,0%)	116 (64,8%)
Powód zwiększenia dawki: zdefiniowany protokołem, n (%)	134 (73,6%)	135 (75,4%)
Powód zwiększenia dawki: utrata odpowiedzi lub spadek stężenia hemoglobiny ≥ 1 g/dl, n (%)	0 (0,0%)	11 (6,1%)
Powód zwiększenia dawki: decyzja badacza, n (%)	26 (14,3%)	18 (10,1%)
Powód zwiększenia dawki: inny, n (%)	2 (1,1%)	1 (0,6%)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Element oceny	LUS (N = 182)	EPO (N = 179)
Powód zwiększenia dawki: brak danych, n (%)	3 (1,6%)	4 (2,2%)
Mediana czasu do eskalacji dawki (zakres) [dni]	62,0 (41-1144)	43,0 (37-517)
Opóźnienie dawkowania		
Pacjenci z ≥ 1 przypadkiem opóźnienia dawki, n (%)	110 (60,4%)	77 (43,0%)
Powód opóźnienia dawki: AEs, n (%)	52 (28,6%)	40 (22,3%)
Powód opóźnienia dawki: stężenie hemoglobiny przed planowanym podaniem ≥ 12 g/dl, n (%)	44 (24,2%)	22 (12,3%)
Powód opóźnienia dawki: zwiększona liczba białych krwinek, n (%)	1 (0,5%)	2 (1,1%)
Powód opóźnienia dawki: obecność $\geq 1\%$ blastów we krwi obwodowej, n (%)	3 (1,6%)	5 (2,8%)
Powód opóźnienia dawki: decyzja badacza, n (%)	6 (3,3%)	4 (2,2%)
Powód opóźnienia dawki: inny, n (%)	47 (25,8%)	31 (17,3%)
Mediana czasu do opóźnienia dawki (zakres) [dni]	180,5 (26-1122)	105,0 (12; 827)
Mediana czasu do opóźnienia dawki z powodu AEs (IQR) [dni]	254,0 (29-1122) n = 52	109,0 (12-827) n = 40
Mediana czasu do opóźnienia dawki z powodu stężenia hemoglobiny >12 g/dl (IQR) [dni]	247,5 (30-800) n = 44	95,5 (36-484) n = 22
Redukcja dawki		
Pacjenci z ≥ 1 przypadkiem redukcji dawki, n (%)	25 (13,7%)	28 (15,6%)
Redukcja dawki z 1,75 mg/kg do 1,33 mg/kg, n (%)	7 (3,8%)	0 (0,0%)
Redukcja dawki z 1,33 mg/kg do 1,0 mg/kg, n (%)	4 (2,2%)	0 (0,0%)
Redukcja dawki z 1,33 mg/kg do 0,8 mg/kg, n (%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Redukcja dawki z 1,0 mg/kg do 0,8 mg/kg, n (%)	15 (8,2%)	0 (0,0%)
Redukcja dawki z 0,8 mg/kg do 0,6 mg/kg, n (%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Redukcja dawki z 0,6 mg/kg do 0,45 mg/kg, n (%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Redukcja dawki z 1050 IU/kg do 787,5 IU/kg, n (%)	0 (0,0%)	8 (4,5%)
Redukcja dawki z 787,5 IU/kg do 450 IU/kg, n (%)	0 (0,0%)	9 (5,0%)
Redukcja dawki z 450 IU/kg do 337,5 IU/kg, n (%)	0 (0,0%)	19 (10,6%)
Powód redukcji dawki: AEs, n (%)	9 (4,9%)	4 (2,2%)
Powód redukcji dawki: zwiększenie hemoglobiny ≥ 2 g/dl względem wcześniejszego pomiaru, n (%)	11 (6,0%)	0 (0,0%)
Powód redukcji dawki: zwiększenie hemoglobiny ≥ 2 g/dl w ciągu 4 tygodni, n (%)	0 (0,0%)	7 (3,9%)
Powód redukcji dawki: zgodnie z protokołem, n (%)	2 (1,1%)	7 (3,9%)
Powód redukcji dawki: decyzja badacza, n (%)	5 (2,7%)	10 (5,6%)
Powód redukcji dawki: inny, n (%)	1 (0,5%)	2 (1,1%)
Powód redukcji dawki: brak danych, n (%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)

Element oceny	LUS (N = 182)	EPO (N = 179)
Mediana czasu do redukcji dawki (zakres) [dni]	107,0 (22-534) n = 25	98,5 (15-1079) n = 28
Mediana czasu do redukcji dawki z powodu AEs (zakres) [dni]	127,0 (64-348) n = 9	67,0 (15-113) n = 4
Mediana czasu do redukcji dawki z powodu stężenia hemoglobiny >2 g/dl (zakres) [dni]	114,0 (22-778) n = 11	58,0 (31-869) n = 7

5.4 Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej podsumowano punkty końcowe oceniane w ramach badania *COMMANDS*, wraz z ich definicją oraz ramami czasowymi, w których były oceniane.

Tabela 16. Podsumowanie punktów końcowych ocenianych w badaniu *COMMANDS*.

Punkt końcowy	Definicja	Ramy czasowe oceny
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
RBC-TI przez 12 tygodni (84 dni) ze średnim wzrostem hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl	Odsetek pacjentów, którzy są niezależni od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek przez dowolny 12-tygodniowy okres z jednoczesnym średnim wzrostem hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w porównaniu do wartości wyjściowej	Tygodnie 1–24
Drugorzędowe punkty końcowe		
RBC-TI przez 24 tygodnie	Odsetek pacjentów, którzy są niezależni od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek od tygodnia 1 do tygodnia 24	Tygodnie 1–24
Średnia zmiana hemoglobiny w ciągu 24 tygodni	Średnia zmiana hemoglobiny w okresie 24-tygodniowym (od tygodnia 1 do tygodnia 24), w porównaniu do wartości wyjściowej	Tygodnie 1–24
Odpowiedź HI-E według IWG	<p>Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź HI-E w dowolnym ciągłym 56-dniowym okresie (8 tygodni)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź oceniano według kryteriów IWG z 2006 roku (<i>Cheson 2006</i>) ▪ Odpowiedź definiowano jako uzyskanie: <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenia stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl • zmniejszenia liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (prowadzonych przy stężeniu Hb ≤ 9 g/dl) o ≥ 4 w ciągu 8 tyg. • w raporcie <i>EPAR 2024</i> przedstawiono również wyniki oceny odpowiedzi płytkowej (HI-P) oraz neutrofilowej (HI-N), zdefiniowane odpowiednio jako zwiększenie liczby płytek $\geq 30 \times 10^9/l$ u pacjentów z wyjściową liczbą płytek $> 20 \times 10^9/l$ (lub zwiększenie od $< 20 \times 10^9/l$ do $> 20 \times 10^9/l$ przy jednoczesnym zwiększeniu względnym $\geq 100\%$) oraz zwiększenie liczby neutrofilów o $\geq 100\%$ przy jednoczesnym zwiększeniu ich absolutnej liczby $> 0,5 \times 10^9/l$ 	Tygodnie 1–24 (1-48 w <i>EPAR 2024</i>)

Punkt końcowy	Definicja	Ramy czasowe oceny
Czas do uzyskania odpowiedzi HI-E	Czas od otrzymania pierwszej dawki w ramach badania do pierwszego wystąpienia odpowiedzi HI-E	Tygodnie 1–24
RBC-TI przez ≥ 12 tygodni (84 dni)	Odsetek pacjentów, którzy są niezależni od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek przez kolejne 84 dni	Tygodnie 1–24
Czas trwania RBC-TI ≥ 12 tygodni (84 dni)	Maksymalny czas trwania RBC-TI u pacjentów, którzy osiągnęli RBC-TI ≥ 84 dni	Tydzień 1–EOT
Czas do RBC-TI ≥ 12 tygodni (84 dni)	Czas od pierwszej dawki w ramach badania do pierwszego wystąpienia RBC-TI ≥ 84 dni	Tygodnie 1–24
Czas do pierwszego przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek	Czas od pierwszej dawki do pierwszego przetoczenia w trakcie leczenia	Tydzień 1–EOT
Obciążenie przetoczeniami w trakcie leczenia	Łączna liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek przetoczonych w trakcie leczenia – w ramach tego parametru oceniano również zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o przynajmniej 50% (jako punkt końcowy definiowany <i>ad-hoc</i>)	Tygodnie 1–24
RBC-TI przez ≥ 56 dni (8 tygodni)	Odsetek pacjentów, którzy są niezależni od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek przez kolejne 56 dni	Tygodnie 1–24
RBC-TI przez kolejne 24 tygodnie	Odsetek pacjentów, którzy są niezależni od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek przez kolejne 24 tygodnie w ciągu pierwszych 48 tygodni od pierwszej dawki	Tygodnie 1–48
HRQoL	Ocena wyniku EORTC QLQ-C30 i FACT-An	Od skryningu do tygodnia 24
Bezpieczeństwo	Rodzaj, częstość, nasilenie działań niepożądanych (AEs) i ich związek z luspaterceptem/epoetyną alfa	Od skryningu do 42 dni po ostatniej dawce; od randomizacji do tygodnia 48
Parametry farmakokinetyczne (PK)	Stężenia luspaterceptu w surowicy i parametry farmakokinetyczne	Od randomizacji do 1 roku po pierwszej dawce
ADAs	Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciw stosowanemu leczeniu	Od randomizacji do 1 roku po pierwszej dawce
Transformacja w AML	Liczba i odsetek pacjentów przechodzących do AML; czas do progresji AML	Od randomizacji do 5 lat od pierwszej dawki lub 3 lat od ostatniej dawki (w zależności od tego, co nastąpi później)
Całkowite przeżycie	Czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Od randomizacji do 5 lat od pierwszej dawki lub 3 lat od ostatniej dawki (w zależności od tego, co nastąpi później)
Eksploracyjne punkty końcowe		
Markery molekularne i komórkowe w szpiku kostnym i/lub we krwi obwodowej	Ocena biomarkerów, które mogą potencjalnie wpływać na skuteczność luspaterceptu, przewidywać odpowiedź lub nawroty, pomóc lepiej zrozumieć mechanizm działania (MOA) i/lub zapewnić dalszą klasyfikację prognostyczną podtypów MDS. Markery molekularne (np. SF3B1) obejmują ocenę mutacji genów związanych z MDS i ich wpływ na skuteczność leku, odpowiedź kliniczną lub	Od wartości wyjściowej do EOT

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Punkt końcowy	Definicja	Ramy czasowe oceny
	nawroty, mechanizm działania leku oraz prognozykę MDS	
Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej	Ocena wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (np. hospitalizacja) związanego z produktem badawczym podczas badania	Od skryningu do tygodnia 24
HRQoL	Opis QUALMS-P i satysfakcji z leczenia	Od skryningu do tygodnia 24
Związek ekspozycja-odpowiedź	Związek ekspozycja-odpowiedź dla wybranych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa	Od randomizacji do 1 roku po pierwszej dawce
Serologia SARS-CoV-2	Eksploracyjne pomiary serologii SARS-CoV-2 (przeciwciała anti-SARS-CoV-2 IgG lub całkowite przeciwciała) z próbek surowicy pobranych na początku, w 169. dniu, w 337. dniu i na końcu leczenia (EOT) oraz ich wpływ na profil bezpieczeństwa luspaterceptu	Od skryningu do 42 dni po ostatniej dawce

EOT – faktyczny koniec leczenia.

Wyniki oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej analizowanych w ramach badania *COMMANDS* podsumowano w rozdziałach poniżej, natomiast wyniki punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa podsumowano w osobnym rozdziale. W ramach niniejszej analizy nie raportowano wyników oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki, związku ekspozycji z odpowiedzią, markerów molekularnych oraz serologii SARS-CoV-2 i wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

Punkty końcowe raportowano z publikacji opisujących badanie *COMMANDS* (*Platzbecker 2023, Della Porta 2024*) oraz z raportu *EPAR 2024*, co zostało odpowiednio zaznaczone. W opracowaniu *EPAR 2024* przedstawiono również wyniki dla 22 pacjentów, którzy uczestniczyli w innych badaniach nad luspaterceptem, ale spełnialiby kryteria udziału w badaniu *COMMANDS* (kohorta wyróżniona przez autorów raportu *EPAR 2024*, na podstawie danych dla indywidualnych pacjentów) – gdzie było to możliwe, dane te raportowano dla porównania z wynikami badania *COMMANDS*.

5.4.1 Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych

5.4.1.1 Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych

Niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. *red blood cells transfusion independent*) oceniano w ramach badania *COMMANDS* w kilku wariantach. Głównym punktem końcowym badania było uzyskanie RBC-TI utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24. Przedstawiono również szereg dodatkowych analiz: RBC-TI utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, utrzymującej się przez 24 tygodnie (tzn. przez cały okres obserwacji w ramach analizy interim), a także RBC-TI utrzymujące się przez

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

przynajmniej 24 tygodnie wśród pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym do 48 tygodni, oraz RBC-TI utrzymujące się przez przynajmniej 8 tygodni. Dodatkowe wyniki, z późniejszym odcięciem danych (31 marca 2023 roku), przedstawiono w publikacji *Della Porta 2024* oraz w opracowaniu *EPAR 2024*, gdzie prezentowano zarówno wyniki oceny w tygodniach 1-24, jak i wyniki w tygodniach 1-48. Dodatkowo, w opracowaniu *EPAR 2024* przedstawiono również wyniki dla 22 pacjentów, którzy uczestniczyli w innych badaniach nad luspaterceptem, ale spełnialiby kryteria udziału w badaniu *COMMANDS* – dane te zostały zestawione dla porównania z wynikami badania *COMMANDS*.

Wyniki uzyskane dla analizowanych punktów końcowych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena punktów końcowych opartych na ocenie niezależności od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Źródło danych/wariant analizy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
RBC-TI ≥12 tyg. i hemoglobina ≥1,5 g/dl w tyg. 1-24 (główny punkt końcowy)					
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-24	86/147 (58,5%)	48/154 (31,2%)	1,88 (1,43; 2,46) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	▪ RD = 26,6 (15,8; 37,4), p < 0,0001 ▪ OR = 3,1 (1,9; 5,0)
<i>Della Porta 2024</i> , <i>EPAR 2024</i> , ocena w tyg. 1-24	110/182 (60,4%) (95% CI: 52,9%; 67,6%)	63/181 (34,8%) (95% CI: 27,9%; 42,2%)	1,74 (1,38; 2,19) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	▪ RD = 25,4 (15,8; 35,0), p < 0,0001 ▪ OR = 3,1 (2,0; 4,8)
<i>EPAR 2024</i> , ocena w tyg. 1-48	109/163 (66,9%) (95% CI: 59,1%; 74,0%)	67/167 (40,1%) (95% CI: 32,6%; 48,0%)	1,67 (1,35; 2,07) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	▪ RD = 26,8 (16,6; 37,0) ▪ OR = 3,2 (2,0; 5,1)
Dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)			14/22 (63,3%) (95% CI: 40,7%; 82,8%)		
RBC-TI ≥12 tyg.					
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-24	98/147 (66,7%)	71/154 (46,1%)	1,45 (1,18; 1,78) p = 0,0004	0,21 (0,10; 0,32) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0002	▪ RD = 19,1 (8,6; 29,6), p = 0,0002 ▪ OR = 2,4 (1,5; 4,0)
<i>Della Porta 2024</i> , <i>EPAR 2024</i> ocena w tyg. 1-24	124/182 (68,1%) (95% CI: 60,8%; 74,8%)	88/181 (48,6%) (95% CI: 41,1%; 56,1%)	1,40 (1,17; 1,68) p = 0,0002	0,20 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p = 0,0001	▪ RD = 18,8 (9,5; 28,0), p < 0,0001 ▪ OR = 2,5 (1,6; 4,0)
<i>EPAR 2024</i> , ocena w tyg. 1-48	119/163 (73,0%) (95% CI: 65,5%; 79,7%)	88/167 (52,7%) (95% CI: 44,8%; 60,5%)	1,39 (1,17; 1,64) p = 0,0002	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001	▪ RD = 19,8 (10,0; 29,6) ▪ OR = 2,6 (1,6; 4,3)
Dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)			15/22 (68,2%) (95% CI: 45,1%; 86,1%)		
RBC-TI przez 24 tyg.					
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-24	70/147 (47,6%)	45/154 (29,2%)	1,63 (1,21; 2,20) p = 0,0013	0,18 (0,08; 0,29) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0008	▪ RD = 17,0 (6,7; 27,2), p = 0,0006 ▪ OR = 2,3 (1,4; 3,8)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Źródło danych/wariant analizy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
<i>Della Porta 2024</i> , EPAR 2024, ocena w tyg. 1-24	87/182 (47,8%) (95% CI: 40,4%; 55,3%)	56/181 (30,9%) (95% CI: 24,3%; 38,2%)	1,55 (1,18; 2,01) p = 0,0013	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0008	▪ RD = 16,3 (7,1; 25,4), p = 0,0003 ▪ OR = 2,3 (1,4; 3,7)
EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48	99/163 (60,7%) (95% CI: 52,8%; 68,3%)	66/167 (39,5%) (95% CI: 32,1%; 47,4%)	1,54 (1,23; 1,92) p = 0,0002	0,21 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001	▪ RD = 20,7 (10,8; 30,6) ▪ OR = 2,6 (1,6; 4,3)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)			12/22 (54,5%) (95% CI: 32,2%; 75,6%)		
RBC-TI ≥24 tyg. w tyg. 1-48					
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-48	74/128 (57,8%)	47/136 (34,6%)	1,67 (1,27; 2,20) p = 0,0002	0,23 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	▪ RD = 21,8 (10,9; 32,8), p < 0,0001
<i>Della Porta 2024</i> , ocena w tyg. 1-48	116/182 (63,7%)	76/181 (42,0%)	1,52 (1,24; 1,86) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	▪ RD = 20,9 (11,6; 30,2), p < 0,0001 ▪ OR = 2,7 (1,7; 4,4)
RBC-TI ≥8 tyg.					
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-24	115/147 (78,2%)	97/154 (63,0%)	1,24 (1,07; 1,44) p = 0,0041	0,15 (0,05; 0,25) NNT = 7 (4; 20) p = 0,0032	▪ RD = 13,6 (4,0; 23,2), p = 0,0027
<i>Della Porta 2024</i> , EPAR 2024 ocena w tyg. 1-24	144/182 (79,1%) (95% CI: 72,5%; 84,8%)	117/181 (64,6%) (95% CI: 57,2%; 71,6%)	1,22 (1,07; 1,40) p = 0,0025	0,14 (0,05; 0,24) NNT = 7 (5; 19) p = 0,0019	▪ RD = 13,7 (5,3; 22,2), p = 0,0007 ▪ OR = 2,3 (1,4; 3,8)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)			17/22 (77,3%) (95% CI: 54,6%; 92,2%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W momencie prowadzenia analizy interim, odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy (RBC-TI ≥12 tygodni + hemoglobina ≥1,5 g/dl w tyg. 1-24) wśród chorych otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę: 58,5% vs 31,2%, różnica w tych odsetkach pomiędzy grupami wynosiła 26,6 (95% CI: 15,8; 37,4) punktów procentowych i była znamienna statystycznie (p < 0,0001). Obserwacje te potwierdziły obliczenia własne na podstawie surowych danych (RR = 1,88 [95% CI: 1,43; 2,46], p < 0,0001, NNT = 4 [95% CI: 3; 7]). Podobne obserwacje dotyczyły również pozostałych punktów końcowych definiowanych w kontekście RBC-TI – w każdej z prowadzonych ocen obserwowano istotnie większy odsetek chorych uzyskujących odpowiednio długo utrzymującą się niezależność od przetoczeń w grupie luspaterceptu, w porównaniu z grupą epoetyny. Wyniki analizy interim przedstawionej w publikacji *Platzbecker 2023* zostały potwierdzone w dalszym okresie obserwacji, w analizie przeprowadzonej w liczniejszej populacji – wyniki bardziej aktualnych analiz przedstawionych w publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024* były zbliżone do tych obserwowanych w ramach analizy interim i prowadziły do tego samego wniosku: dla

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

głównego punktu końcowego, różnica pomiędzy ocenianymi grupami w odsetku uzyskujących go pacjentów wynosiła 25,4 (95% CI: 15,8; 35,0) punktów procentowych, $p < 0,0001$. Ponadto, odsetki pacjentów uzyskujących określony punkt końcowy w kohorcie pacjentów otrzymujących luspatercept z innych badań, którzy spełnialiby kryteria włączenia do próby *COMMANDS*, były zbliżone do tych obserwowanych w tym badaniu.

5.4.1.1.1 Analiza w podgrupach chorych z określonymi mutacjami genowymi

Autorzy badania *COMMANDS* przedstawili również analizę głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24) w podziale na pacjentów z obecnością mutacji w określonych genach. Wyniki tej dodatkowej analizy przedstawiono w tabeli poniżej (z uwagi na fakt, że obliczenia własne różnicy ryzyka dla poszczególnych podgrup były identyczne z tymi raportowanymi w publikacji *Platzbecker 2023*, w tabeli przedstawiono jedynie wyniki własnych obliczeń). Wyniki raportowano dla wybranych genów, w których najczęściej obserwowano mutacje.

Tabela 18. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów.

Mutacja genu	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>ASXL1</i>	15/31 (48,4%)	3/29 (10,3%)	4,68 (1,51; 14,50) p = 0,0075	0,38 (0,17; 0,59) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0003
<i>CBL</i>	0/5 (0,0%)	2/5 (40,0%)	0,20 (0,01; 3,35) p = 0,2629	-0,40 (-0,85; 0,05) p = 0,0830
<i>DNMT3A</i>	19/28 (67,9%)	11/25 (44,0%)	1,54 (0,93; 2,57) p = 0,0962	0,24 (-0,02; 0,50) p = 0,0725
<i>DTA.SF3B1.n</i>	12/31 (38,7%)	12/40 (30,0%)	1,29 (0,67; 2,47) p = 0,4409	0,09 (-0,14; 0,31) p = 0,4432
<i>EZH2</i>	5/10 (50,0%)	2/9 (22,2%)	2,25 (0,57; 8,86) p = 0,2461	0,28 (-0,13; 0,69) p = 0,1864
<i>IDH2</i>	3/6 (50,0%)	1/5 (20,0%)	2,50 (0,36; 17,17) p = 0,3514	0,30 (-0,23; 0,83) p = 0,2690
<i>RUNX1</i>	1/4 (25,0%)	0/9 (0,0%)	6,00 (0,29; 122,36) p = 0,2441	0,25 (-0,17; 0,67) p = 0,2476
<i>SF3B1</i>	64/92 (69,6%)	27/90 (30,0%)	2,32 (1,65; 3,27) p < 0,0001	0,40 (0,26; 0,53) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001

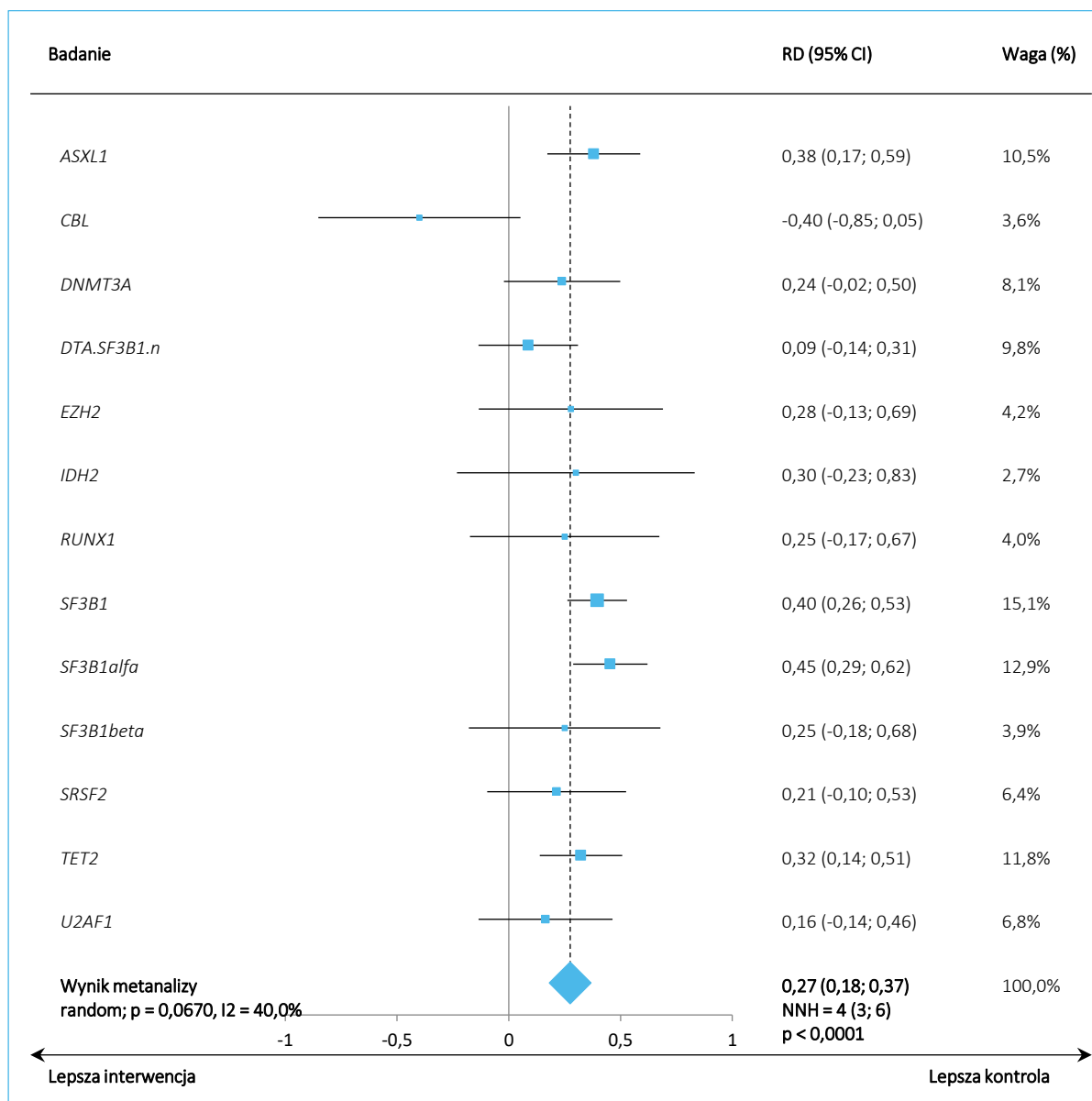
Mutacja genu	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>SF3B1</i> alfa	41/55 (74,6%)	16/55 (29,1%)	2,56 (1,65; 3,98) p < 0,0001	0,45 (0,29; 0,62) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<i>SF3B1</i> beta	1/4 (25,0%)	0/8 (0,0%)	5,40 (0,27; 109,35) p = 0,2719	0,25 (-0,18; 0,68) p = 0,2530
<i>SRSF2</i>	5/14 (35,7%)	2/14 (14,3%)	2,50 (0,58; 10,80) p = 0,2196	0,21 (-0,10; 0,53) p = 0,1766
<i>TET2</i>	30/48 (62,5%)	16/53 (30,2%)	2,07 (1,30; 3,29) p = 0,0021	0,32 (0,14; 0,51) NNT = 4 (2; 8) p = 0,0006
<i>U2AF1</i>	6/16 (37,5%)	4/19 (21,1%)	1,78 (0,61; 5,23) p = 0,2931	0,16 (-0,14; 0,46) p = 0,2822

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, spośród 301 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej w ramach analizy interim, 295 (98,0%) chorych miało określony status mutacji dla 82 analizowanych genów, wśród których w przypadku 36 genów odnotowano mutacje somatyczne, przy czym najczęściej mutacje obserwowano w przypadku genów *SF3B1*, *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *U2AF1* oraz *SRSF2*. Częstość mutacji nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Ogółem, wyjściowe obciążenie mutacjami było niższe wśród pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy w porównaniu z pacjentami nie uzyskującymi tego punktu, i obserwowano istotny związek tego czynnika z głównym punktem końcowym ($p = 0,016$), jednak w obrębie pacjentów leczonych luspaterceptem nie odnotowano istotnej zależności pomiędzy uzyskaniem głównego punktu końcowego, a obciążeniem genetycznym pacjenta ($p = 0,56$).

Autorzy odnotowali, że mutacje genów *ASXL1*, *TET2*, *SF3B1* oraz *SF3B1*alfa (zdefiniowane jako jednoczesne występowanie mutacji w genach *SF3B1* oraz w genach *DNMT3A*, *ASXL1*, lub *TET2*) zwiększały prawdopodobieństwo uzyskania głównego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych luspaterceptem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących epoetynę – w podgrupach chorych z mutacjami tych genów obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianymi grupami. Wynik metaanalizy głównego punktu końcowego dla podgrup genów z najczęściej występującymi mutacjami wskazywały na korzystny efekt luspaterceptu wobec kontroli: RD = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,37). Wyniki obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów.



Autorzy badania przeprowadzili też dodatkowe analizy dla głównego punktu końcowego, w dalszym podziale na podgrupy wyróżnione względem genów z mutacjami oraz obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS). Wyniki dla tych analiz podsumowano w tabelach i na wykresach poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie COMMANDS; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci z obecnością RS (RS+).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ASXL1	11/19 (57,9%)	1/20 (5,0%)	11,58 (1,65; 81,26) p = 0,0138	0,53 (0,29; 0,77) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
CBL	0/3 (0,0%)	2/4 (50,0%)	0,25 (0,02; 3,86) p = 0,3208	-0,50 (-1,05; 0,05) p = 0,0722
del20	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	1,67 (0,13; 22,00) p = 0,6980	0,40 (-0,32; 1,12) p = 0,2750
delY	3/4 (75,0%)	2/6 (33,3%)	2,25 (0,63; 7,97) p = 0,2090	0,42 (-0,15; 0,98) p = 0,1503
DNMT3A	15/22 (68,2%)	5/16 (31,3%)	2,18 (1,00; 4,76) p = 0,0502	0,37 (0,07; 0,67) NNT = 3 (2; 15) p = 0,0155
DTA.SF3B1.n	3/9 (33,3%)	2/17 (11,8%)	2,83 (0,57; 13,98) p = 0,2010	0,22 (-0,13; 0,56) p = 0,2191
EZH2	5/7 (71,4%)	2/8 (25,0%)	2,86 (0,79; 10,36) p = 0,1103	0,46 (0,01; 0,91) NNT = 3 (2; 68) p = 0,0429
IDH2	3/5 (60,0%)	1/5 (20,0%)	3,00 (0,45; 19,93) p = 0,2555	0,40 (-0,15; 0,95) p = 0,1573
plus8	6/11 (54,6%)	0/2 (0,0%)	3,25 (0,25; 43,03) p = 0,3712	0,55 (0,04; 1,05) NNT = 2 (1; 27) p = 0,0351
SETBP1	1/2 (50,0%)	0/3 (0,0%)	4,00 (0,24; 67,71) p = 0,3368	0,50 (-0,15; 1,15) p = 0,1329
SF3B1	64/90 (71,1%)	25/87 (28,7%)	2,47 (1,73; 3,53) p < 0,0001	0,42 (0,29; 0,56) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
SF3B1alfa	41/55 (74,6%)	14/52 (26,9%)	2,77 (1,72; 4,45) p < 0,0001	0,48 (0,31; 0,64) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
SF3B1beta	1/3 (33,3%)	0/8 (0,0%)	6,75 (0,34; 132,36) p = 0,2085	0,33 (-0,16; 0,83) p = 0,1891
SRSF2	3/7 (42,9%)	1/10 (10,0%)	4,29 (0,55; 33,18) p = 0,1634	0,33 (-0,08; 0,74) p = 0,1172
TET2	27/38 (71,1%)	10/42 (23,8%)	2,98 (1,67; 5,32) p = 0,0002	0,47 (0,28; 0,67) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
TP53	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	2,00 (0,33; 11,97) p = 0,4477	0,33 (-0,42; 1,09) p = 0,3865
U2AF1	2/6 (33,3%)	1/10 (10,0%)	3,33 (0,38; 29,39) p = 0,2783	0,23 (-0,19; 0,65) p = 0,2768

Wykres 4. Metaanaliza różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci z obecnością RS (RS+).

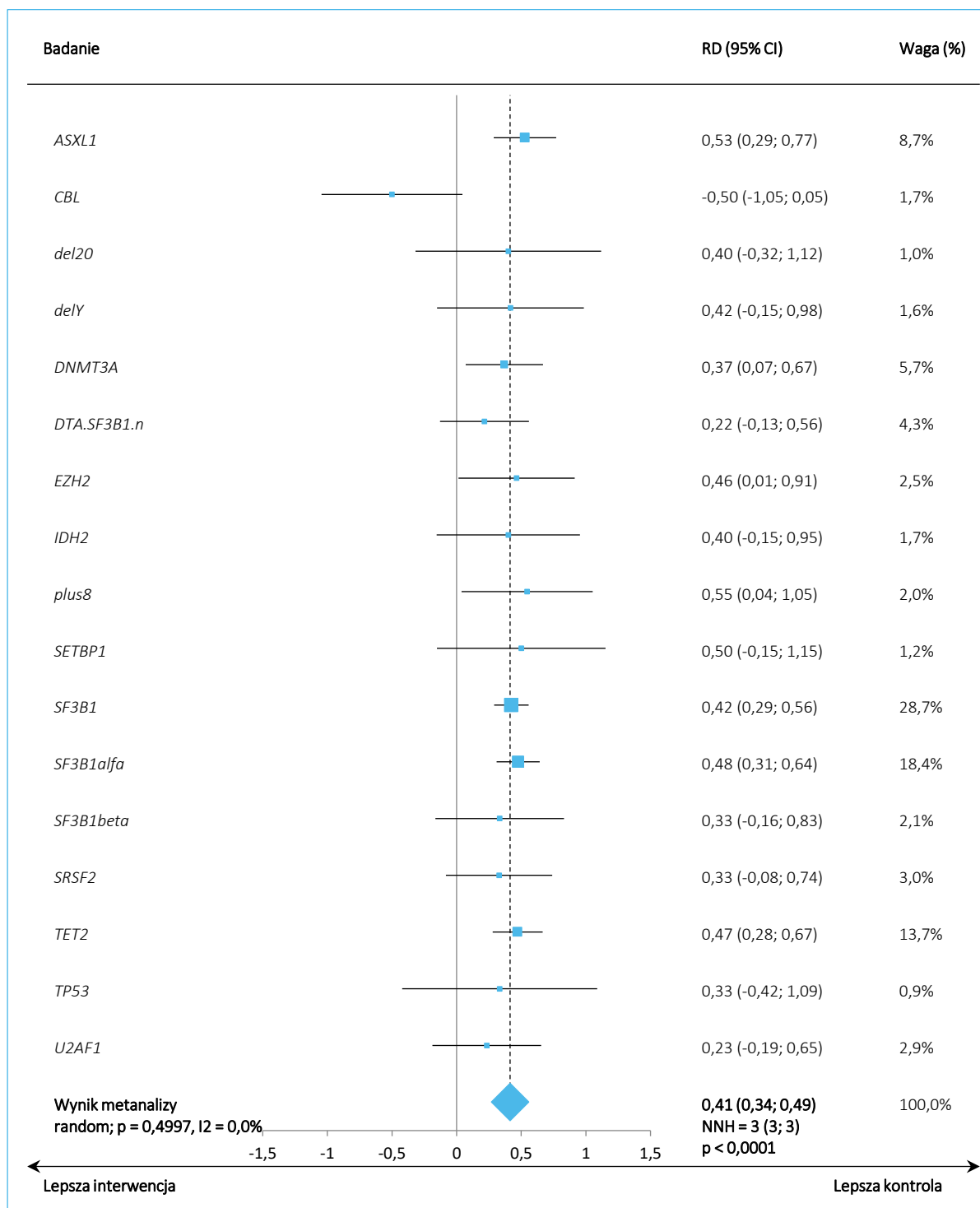
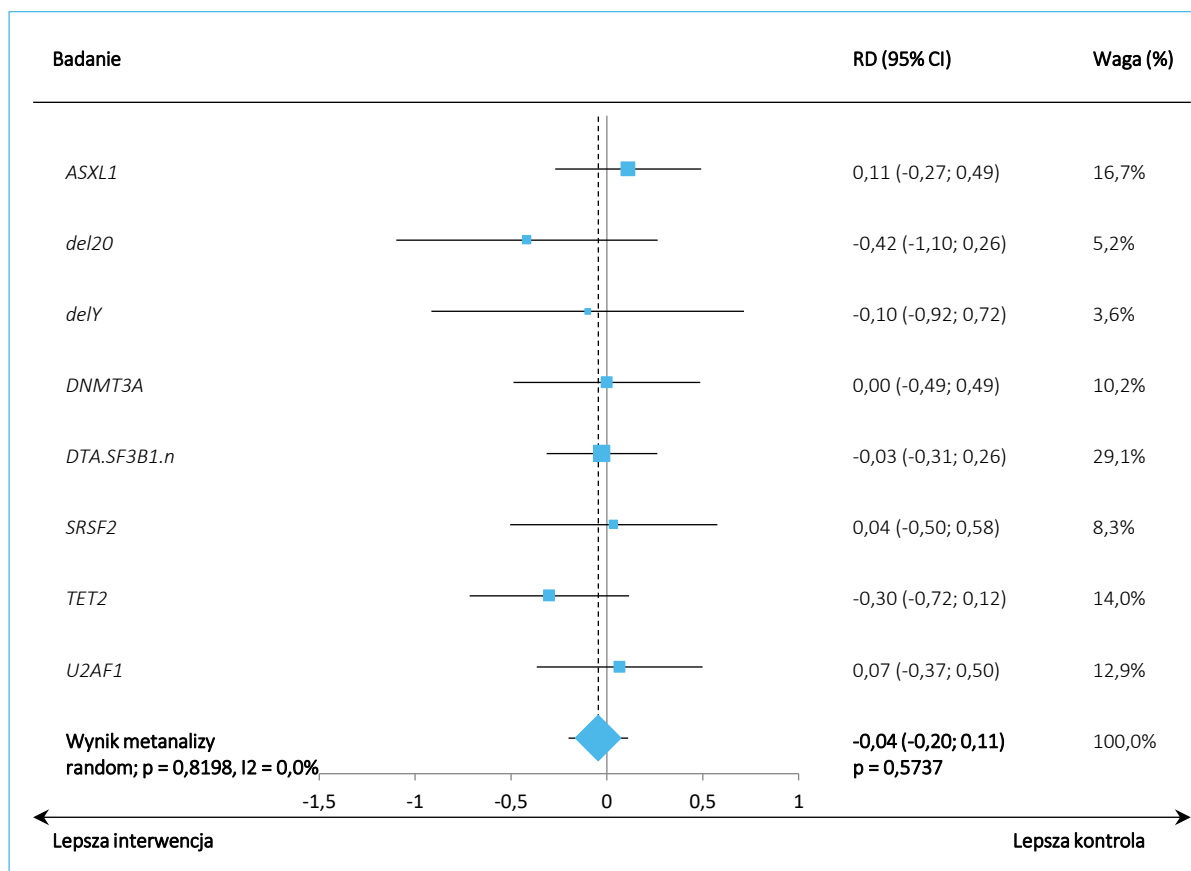


Tabela 20. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci bez obecnych RS (RS-).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>ASXL1</i>	4/12 (33,3%)	2/9 (22,2%)	1,50 (0,35; 6,46) p = 0,5864	0,11 (-0,27; 0,49) p = 0,5673
<i>del20</i>	1/4 (25,0%)	2/3 (66,7%)	0,38 (0,06; 2,45) p = 0,3056	-0,42 (-1,10; 0,26) p = 0,2309
<i>delY</i>	1/2 (50,0%)	3/5 (60,0%)	0,83 (0,18; 3,96) p = 0,8188	-0,10 (-0,92; 0,72) p = 0,8100
<i>DNMT3A</i>	4/6 (66,7%)	6/9 (66,7%)	1,00 (0,48; 2,08) p = 1,0000	0,00 (-0,49; 0,49) p = 1,0000
<i>DTA.SF3B1.n</i>	9/22 (40,9%)	10/23 (43,5%)	0,94 (0,47; 1,87) p = 0,8617	-0,03 (-0,31; 0,26) p = 0,8615
<i>SRSF2</i>	2/7 (28,6%)	1/4 (25,0%)	1,14 (0,15; 8,99) p = 0,8990	0,04 (-0,50; 0,58) p = 0,8969
<i>TET2</i>	3/10 (30,0%)	6/10 (60,0%)	0,50 (0,17; 1,46) p = 0,2057	-0,30 (-0,72; 0,12) p = 0,1573
<i>U2AF1</i>	4/10 (40,0%)	3/9 (33,3%)	1,20 (0,36; 3,97) p = 0,7651	0,07 (-0,37; 0,50) p = 0,7626

Wykres 5. Metaanaliza różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci bez obecnych RS (RS-).



Ogółem, wśród pacjentów z obecnymi pierścieniowatymi syderoblastami, w analizie podgrup wyróżnionych na podstawie genotypów obserwowano podobne zależności, co w całej analizowanej populacji, odnotowując istotne wyniki wśród chorych ze zmutowanymi genami ASXL1, TET2, SF3B1 oraz SF3B1alfa; wynik metaanalizy również wskazywał na istotnie lepszy efekt luspaterceptu: RD = 0,41 (95% CI: 0,34; 0,49). Natomiast w przypadku pacjentów bez pierścieniowatych syderoblastów (dużo mniejsze podgrupy pacjentów), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.4.1.1.2 Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych

W ramach badania *COMMANDS* przeprowadzono również analizę punktów końcowych dotyczących niezależności od przetoczenia preparatów czerwonych krwinek w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowych charakterystyk pacjentów.

Analiza głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24)

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy w podgrupach dla głównego punktu końcowego badania *COMMANDS*. W większości wykonanych porównań obserwowano taki sam kierunek efektu, jak w całej analizowanej populacji (większy odsetek pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy wśród chorych leczonych luspaterceptem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących epoetynę alfa), i w większości podgrup obserwowany efekt był znamieny statystycznie, podobnie do wyniku w całej populacji. Wyjątek stanowiła mało liczna (39 vs 41 chorych, LUS vs EPO) podgrupa chorych bez obecnych pierścieniowatych syderoblastów (RS), w której obserwowano przeciwny efekt do tego odnotowanego w całej populacji (mniejszy odsetek pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy po stronie luspaterceptu), który jednak nie był znamieny statystycznie: RD = -5,32 (95% CI: -27,71; 16,74).

Tabela 21. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Podgrupa	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Ogółem	86/147 (58,5%)	48/154 (31,2%)	1,88 (1,43; 2,46) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	26,64 (15,84; 37,43)
Wiek [lata]					
Wiek: ≤ 64 lat	15/22 (68,2%)	7/19 (36,8%)	1,85 (0,96; 3,56) p = 0,0652	0,31 (0,02; 0,60) NNT = 4 (2; 46) p = 0,0351	31,34 (-0,35; 58,45)
Wiek: 65-74 lat	30/51 (58,8%)	12/56 (21,4%)	2,75 (1,58; 4,77) p = 0,0003	0,37 (0,20; 0,55) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	37,39 (17,28; 54,26)
Wiek: ≥ 75 lat	41/74 (55,4%)	29/79 (36,7%)	1,51 (1,06; 2,15) p = 0,0228	0,19 (0,03; 0,34) NNT = 6 (3; 32) p = 0,0183	18,70 (2,04; 33,94)
Płeć					
Płeć: męska	51/88 (58,0%)	22/80 (27,5%)	2,11 (1,42; 3,14) p = 0,0002	0,30 (0,16; 0,45) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	30,45 (14,47; 44,30)
Płeć: żeńska	35/59 (59,3%)	26/74 (35,1%)	1,69 (1,16; 2,46) p = 0,0062	0,24 (0,08; 0,41) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0043	24,19 (4,71; 40,31)
Rasa					
Rasa: biała	69/119 (58,0%)	38/124 (30,7%)	1,89 (1,39; 2,57) p < 0,0001	0,27 (0,15; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	27,34 (14,08; 39,10)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Podgrupa	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Rasa: inna	17/28 (60,7%)	10/30 (33,3%)	1,82 (1,01; 3,28) p = 0,0454	0,27 (0,03; 0,52) NNT = 4 (2; 38) p = 0,0300	27,38 (0,43; 51,04)
Obciążenie przetoczeniami [wymagana liczba pakietów]					
Obciążenie przetoczeniami: <4	61/92 (66,3%)	35/90 (38,9%)	1,70 (1,27; 2,29) p = 0,0004	0,27 (0,13; 0,41) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0001	27,42 (11,98; 41,11)
Obciążenie przetoczeniami: 2	42/60 (70,0%)	29/63 (46,0%)	1,52 (1,11; 2,08) p = 0,0090	0,24 (0,07; 0,41) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0055	23,97 (5,05; 40,95)
Obciążenie przetoczeniami: ≥4	25/55 (45,5%)	13/64 (20,3%)	2,24 (1,27; 3,94) p = 0,0052	0,25 (0,09; 0,42) NNT = 4 (3; 12) p = 0,0027	25,14 (6,31; 41,65)
Obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS)					
RS+	70/108 (64,8%)	29/112 (25,9%)	2,50 (1,78; 3,53) p < 0,0001	0,39 (0,27; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	38,92 (25,87; 50,70)
RS-	16/39 (41,0%)	19/41 (46,3%)	0,89 (0,54; 1,46) p = 0,6330	-0,05 (-0,27; 0,16) p = 0,6313	-5,32 (-27,71; 16,74)
Obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS) (uaktualniona analiza, Garcia-Manero 2023)					
RS+	87/133 (65,4%)	38/130 (29,2%)	2,24 (1,67; 3,00) p < 0,0001	0,36 (0,25; 0,47) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	-
RS-	23/49 (46,9%)	25/50 (50,0%)	0,94 (0,63; 1,41) p = 0,7608	-0,03 (-0,23; 0,17) p = 0,7605	-
EPO w surowicy [U/l]					
EPO w surowicy: ≤200	74/118 (62,7%)	44/121 (36,4%)	1,72 (1,31; 2,27) p < 0,0001	0,26 (0,14; 0,39) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	26,35 (12,78; 38,41)
EPO w surowicy: ≤100	62/85 (72,9%)	37/87 (42,5%)	1,72 (1,30; 2,26) p = 0,0001	0,30 (0,16; 0,44) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	30,41 (14,03; 44,22)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	12/33 (36,4%)	7/34 (20,6%)	1,77 (0,79; 3,93) p = 0,1633	0,16 (-0,06; 0,37) p = 0,1468	15,78 (-6,29; 37,60)
EPO w surowicy: >200	12/29 (41,4%)	4/33 (12,1%)	3,41 (1,24; 9,43) p = 0,0178	0,29 (0,08; 0,50) NNT = 4 (2; 13) p = 0,0066	29,26 (6,35; 50,83)
EPO w surowicy [U/l] (uaktualniona analiza, Garcia-Manero 2023)					
EPO w surowicy: ≤200	96/145 (66,2%)	59/144 (41,0%)	1,62 (1,29; 2,03) p < 0,0001	0,25 (0,14; 0,36) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	-
EPO w surowicy: >200	14/37 (37,8%)	4/37 (10,8%)	3,50 (1,27; 9,64) p = 0,0154	0,27 (0,08; 0,46) NNT = 4 (3; 12) p = 0,0043	-

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Podgrupa	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Region 1					
Region1: USA	5/7 (71,4%)	2/9 (22,2%)	3,21 (0,87; 11,90) p = 0,0804	0,49 (0,06; 0,92) NNT = 3 (2; 17) p = 0,0252	49,21 (-6,31; 84,04)
Region1: Inny	81/140 (57,9%)	46/145 (31,7%)	1,82 (1,38; 2,41) p < 0,0001	0,26 (0,15; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	26,13 (13,72; 37,08)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	8/12 (66,7%)	3/14 (21,4%)	3,11 (1,06; 9,16) p = 0,0394	0,45 (0,11; 0,79) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0096	45,24 (3,60; 75,15)
Region2: Europa	51/88 (58,0%)	28/91 (30,8%)	1,88 (1,32; 2,69) p = 0,0005	0,27 (0,13; 0,41) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0001	27,19 (11,28; 40,87)
Region2: Azja	7/11 (63,6%)	7/17 (41,2%)	1,55 (0,75; 3,18) p = 0,2378	0,22 (-0,14; 0,59) p = 0,2318	22,46 (-17,53; 56,32)
Region2: reszta świata	20/36 (55,6%)	10/32 (31,3%)	1,78 (0,98; 3,21) p = 0,0564	0,24 (0,01; 0,47) NNT = 5 (3; 68) p = 0,0370	24,31 (0,22; 46,45)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	16/40 (40,0%)	15/38 (39,5%)	1,01 (0,59; 1,75) p = 0,9621	0,01 (-0,21; 0,22) p = 0,9621	0,53 (-21,40; 22,63)
MDS-RS-SLD	1/2 (50,0%)	1/6 (16,7%)	3,00 (0,31; 28,84) p = 0,3414	0,33 (-0,42; 1,09) p = 0,3865	33,33 (-39,44; 90,86)
MDS-RS-MLD	69/104 (66,4%)	27/102 (26,5%)	2,51 (1,76; 3,56) p < 0,0001	0,40 (0,27; 0,52) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	39,88 (26,09; 52,19)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo ni- skie	12/13 (92,3%)	5/13 (38,5%)	2,40 (1,19; 4,86) p = 0,0150	0,54 (0,24; 0,84) NNT = 2 (2; 5) p = 0,0005	53,85 (17,80; 80,91)
IPSS-R: niskie	57/101 (56,4%)	37/116 (31,9%)	1,77 (1,29; 2,43) p = 0,0004	0,25 (0,12; 0,37) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002	24,54 (10,12; 37,19)
IPSS-R: średnie	16/31 (51,6%)	5/23 (21,7%)	2,37 (1,02; 5,54) p = 0,0454	0,30 (0,06; 0,54) NNT = 4 (2; 19) p = 0,0163	29,87 (2,27; 52,92)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	85/144 (59,0%)	43/138 (31,2%)	1,89 (1,43; 2,51) p < 0,0001	0,28 (0,17; 0,39) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	27,87 (15,72; 38,88)
ECOG: 2	1/3 (33,3%)	5/16 (31,3%)	1,07 (0,18; 6,19) p = 0,9426	0,02 (-0,56; 0,60) p = 0,9439	2,08 (-43,53; 62,57)
Czas od diagnozy MDS [lata]					

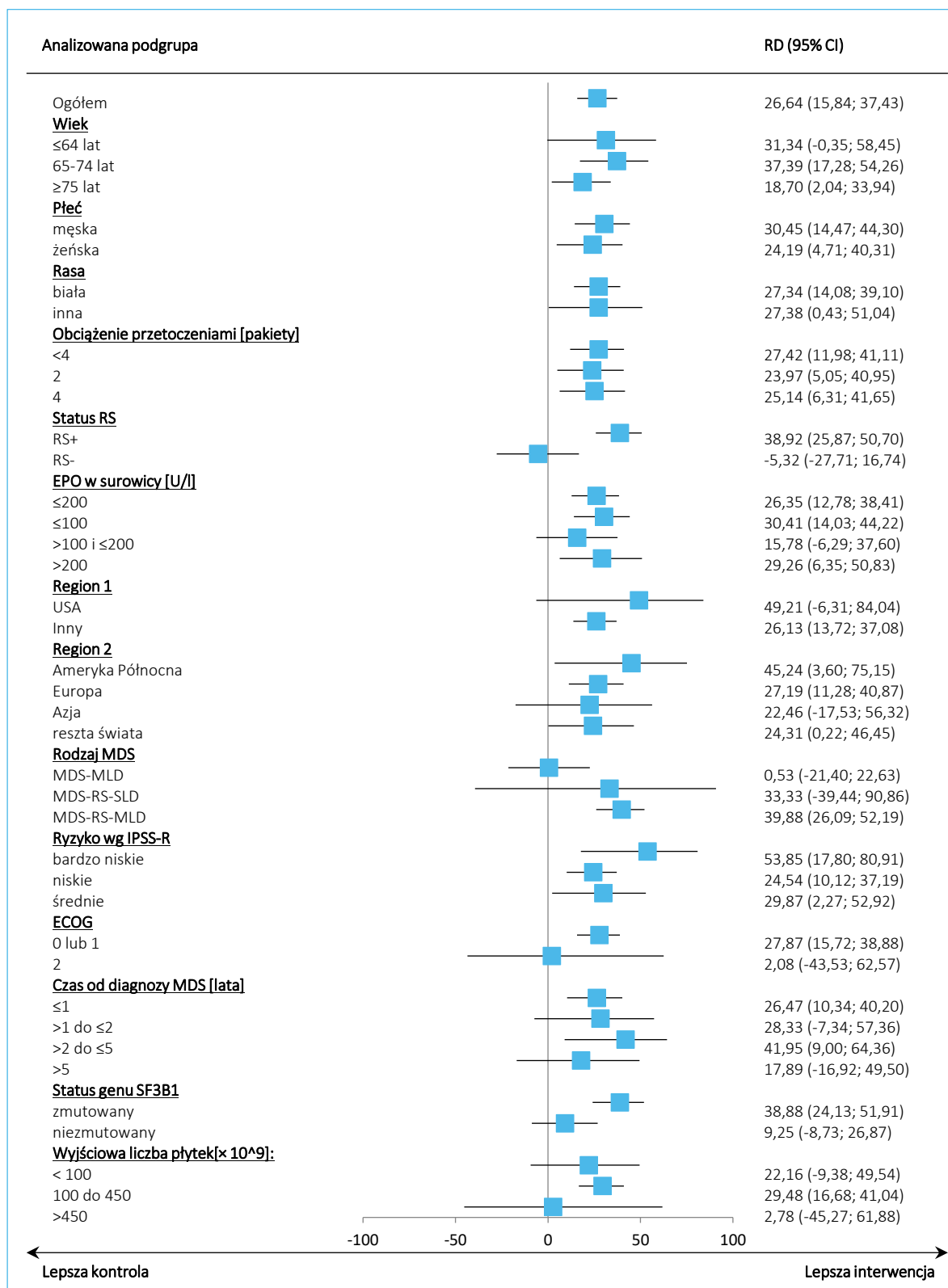
Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Podgrupa	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Czas od diagnozy MDS: ≤1	47/79 (59,5%)	35/106 (33,0%)	1,80 (1,30; 2,50) p = 0,0004	0,26 (0,12; 0,41) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0002	26,47 (10,34; 40,20)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	11/20 (55,0%)	4/15 (26,7%)	2,06 (0,82; 5,22) p = 0,1263	0,28 (-0,03; 0,60) p = 0,0755	28,33 (-7,34; 57,36)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	17/29 (58,6%)	3/18 (16,7%)	3,52 (1,20; 10,33) p = 0,0221	0,42 (0,17; 0,67) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0009	41,95 (9,00; 64,36)
Czas od diagnozy MDS: >5	11/19 (57,9%)	6/15 (40,0%)	1,45 (0,70; 3,00) p = 0,3201	0,18 (-0,15; 0,51) p = 0,2919	17,89 (-16,92; 49,50)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	64/92 (69,6%)	27/88 (30,7%)	2,27 (1,61; 3,19) p < 0,0001	0,39 (0,25; 0,52) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	38,88 (24,13; 51,91)
Status genu SF3B1: niezmutowany	22/53 (41,5%)	20/62 (32,3%)	1,29 (0,79; 2,08) p = 0,3051	0,09 (-0,08; 0,27) p = 0,3041	9,25 (-8,73; 26,87)
Status genu SF3B1 (uaktualniona analiza, Garcia-Manero 2023)					
Status genu SF3B1: zmutowany	80/114 (70,2%)	33/101 (32,7%)	2,15 (1,58; 2,91) p < 0,0001	0,38 (0,25; 0,50) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	-
Status genu SF3B1: niezmutowany	29/65 (44,6%)	26/72 (36,1%)	1,24 (0,82; 1,86) p = 0,3115	0,09 (-0,08; 0,25) p = 0,3096	-
Wyjściowa liczba płytek krwi [×10⁹/l]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	9/22 (40,9%)	3/16 (18,8%)	2,18 (0,70; 6,80) p = 0,1787	0,22 (-0,06; 0,50) p = 0,1218	22,16 (-9,38; 49,54)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	76/121 (62,8%)	43/129 (33,3%)	1,88 (1,42; 2,49) p < 0,0001	0,29 (0,18; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	29,48 (16,68; 41,04)
Wyjściowa liczba płytek: >450	1/4 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,13 (0,14; 9,11) p = 0,9121	0,03 (-0,48; 0,53) p = 0,9139	2,78 (-45,27; 61,88)

Podsumowanie analizy w podgrupach przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 6. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.



Analiza głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24), analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*)

W publikacji *Della Porta 2024*, w której przedstawiono wyniki uaktualnionej analizy z dłuższego okresu obserwacji, również zamieszczono wyniki analizy w wybranych podgrupach dla głównego punktu końcowego. Ogółem, analiza ta prowadziła do takich samych wniosków, jak analiza w podgrupach przedstawiona w ramach analizy interim opisaney w publikacji *Platzbecker 2023*. Wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Ogółem	110/182 (60,4%)	63/181 (34,8%)	1,74 (1,38; 2,19) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	25,40 (15,75; 35,05)
Wiek [lata]					
Wiek: ≤ 64 lat	17/27 (63,0%)	9/25 (36,0%)	1,75 (0,96; 3,18) p = 0,0666	0,27 (0,01; 0,53) NNT = 4 (2; 130) p = 0,0436	26,96 (-1,09; 52,03)
Wiek: 65-74 lat	41/68 (60,3%)	17/66 (25,8%)	2,34 (1,49; 3,68) p = 0,0002	0,35 (0,19; 0,50) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001	34,54 (17,03; 49,88)
Wiek: ≥ 75 lat	52/87 (59,8%)	37/90 (30,0%)	1,45 (1,08; 1,97) p = 0,0150	0,19 (0,04; 0,33) NNT = 6 (4; 24) p = 0,0115	18,66 (2,89; 33,01)
Płeć					
Płeć: męska	66/109 (60,6%)	30/92 (32,6%)	1,86 (1,33; 2,58) p = 0,0002	0,28 (0,15; 0,41) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	27,94 (12,92; 40,96)
Płeć: żeńska	44/73 (60,3%)	33/89 (37,1%)	1,63 (1,17; 2,26) p = 0,0037	0,23 (0,08; 0,38) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0025	23,20 (4,76; 37,88)
Rasa					
Rasa: biała	85/146 (58,2%)	49/143 (34,3%)	1,70 (1,30; 2,22) p < 0,0001	0,24 (0,13; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	23,95 (11,40; 35,09)
Rasa: inna	25/36 (69,4%)	14/38 (36,8%)	1,88 (1,18; 3,01) p = 0,0081	0,33 (0,11; 0,54) NNT = 4 (2; 9) p = 0,0029	32,60 (8,61; 53,32)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Obciążenie przetoczeniami [wymagana liczba pakietów]					
Obciążenie przetoczeniami: <4	79/118 (67,0%)	48/111 (43,2%)	1,55 (1,21; 1,98) p = 0,0006	0,24 (0,11; 0,36) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002	23,71 (9,30; 36,14)
Obciążenie przetoczeniami: 2	56/81 (69,1%)	41/82 (50,0%)	1,38 (1,07; 1,79) p = 0,0149	0,19 (0,04; 0,34) NNT = 6 (3; 23) p = 0,0111	19,14 (2,97; 33,78)
Obciążenie przetoczeniami: ≥4	31/64 (48,4%)	15/70 (21,4%)	2,26 (1,35; 3,78) p = 0,0019	0,27 (0,11; 0,43) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0007	27,01 (9,94; 42,42)
Obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS)					
RS+	87/133 (65,4%)	38/130 (29,2%)	2,24 (1,67; 3,00) p < 0,0001	0,36 (0,25; 0,47) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	36,18 (23,67; 47,24)
RS-	23/49 (46,9%)	25/50 (51,0%)	0,94 (0,63; 1,41) p = 0,7608	-0,03 (-0,23; 0,17) p = 0,7605	-3,06 (-23,18; 17,03)
EPO w surowicy [U/l]					
EPO w surowicy: ≤200	96/145 (66,2%)	59/144 (41,0%)	1,62 (1,29; 2,03) p < 0,0001	0,25 (0,14; 0,36) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	25,23 (13,23; 36,25)
EPO w surowicy: ≤100	77/103 (74,8%)	52/106 (49,1%)	1,52 (1,22; 1,91) p = 0,0002	0,26 (0,13; 0,38) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	25,70 (11,15; 38,24)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	19/42 (45,2%)	7/38 (18,4%)	2,46 (1,16; 5,18) p = 0,0184	0,27 (0,07; 0,46) NNT = 4 (3; 14) p = 0,0069	26,82 (5,07; 46,06)
EPO w surowicy: >200	14/37 (37,8%)	4/37 (10,8%)	3,50 (1,27; 9,64) p = 0,0154	0,27 (0,08; 0,46) NNT = 4 (3; 12) p = 0,0043	27,03 (6,94; 46,37)
Region 1					
Region1: USA	6/8 (75,0%)	2/9 (22,2%)	3,38 (0,93; 12,21) p = 0,0638	0,53 (0,12; 0,93) NNT = 2 (2; 9) p = 0,0106	52,78 (-0,15; 85,54)
Region1: Inny	104/174 (59,8%)	61/172 (35,5%)	1,69 (1,33; 2,13) p < 0,0001	0,24 (0,14; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	24,30 (13,09; 34,52)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	10/14 (71,4%)	3/14 (21,4%)	3,33 (1,16; 9,59) p = 0,0255	0,50 (0,18; 0,82) NNT = 2 (2; 6) p = 0,0022	50,00 (10,24; 78,62)
Region2: Europa	65/111 (58,6%)	37/108 (34,3%)	1,71 (1,26; 2,32) p = 0,0006	0,24 (0,11; 0,37) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002	24,30 (9,90; 37,03)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Region2: Azja	12/16 (75,0%)	10/23 (43,5%)	1,73 (1,00; 2,98) p = 0,0500	0,32 (0,02; 0,61) NNT = 4 (2; 46) p = 0,0352	31,52 (-1,15; 58,66)
Region2: reszta świata	23/41 (56,1%)	13/36 (36,1%)	1,55 (0,93; 2,59) p = 0,0917	0,20 (-0,02; 0,42) p = 0,0729	19,99 (-2,71; 41,20)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	23/50 (46,0%)	21/47 (44,7%)	1,03 (0,66; 1,59) p = 0,8963	0,01 (-0,19; 0,21) p = 0,8962	1,32 (-18,65; 21,45)
MDS-RS-SLD	1/2 (50,0%)	1/6 (16,7%)	3,00 (0,31; 28,84) p = 0,3414	0,33 (-0,42; 1,09) p = 0,3865	33,33 (-39,44; 90,88)
MDS-RS-MLD	86/127 (67,7%)	35/118 (29,7%)	2,28 (1,69; 3,09) p < 0,0001	0,38 (0,26; 0,50) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	38,06 (25,44; 49,25)
Inny	0/2 (0,0%)	2/5 (40,0%)	0,40 (0,03; 5,96) p = 0,5062	-0,40 (-0,98; 0,18) p = 0,1746	-40,00 (-85,34; 52,00)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo ni- skie	14/16 (87,5%)	8/17 (47,1%)	1,86 (1,09; 3,18) p = 0,0236	0,40 (0,12; 0,69) NNT = 3 (2; 9) p = 0,0058	40,44 (6,79; 67,68)
IPSS-R: niskie	76/130 (58,5%)	46/133 (34,6%)	1,69 (1,28; 2,23) p = 0,0002	0,24 (0,12; 0,36) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	23,88 (10,67; 35,43)
IPSS-R: średnie	19/34 (55,9%)	8/29 (27,6%)	2,03 (1,05; 3,92) p = 0,0363	0,28 (0,05; 0,52) NNT = 4 (2; 21) p = 0,0173	28,30 (2,82; 50,80)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	108/178 (60,7%)	57/163 (35,0%)	1,74 (1,36; 2,21) p < 0,0001	0,26 (0,15; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	25,70 (14,58; 35,82)
ECOG: 2	2/4 (50,0%)	6/18 (33,3%)	1,50 (0,46; 4,87) p = 0,4998	0,17 (-0,37; 0,70) p = 0,5424	16,67 (-32,51; 64,57)
Czas od diagnozy MDS [lata]					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	64/103 (62,1%)	44/123 (35,8%)	1,74 (1,31; 2,30) p = 0,0001	0,26 (0,14; 0,39) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	26,36 (12,24; 38,69)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	14/26 (53,9%)	8/21 (38,1%)	1,41 (0,74; 2,71) p = 0,2975	0,16 (-0,13; 0,44) p = 0,2746	15,75 (-13,67; 42,97)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	18/31 (58,1%)	5/22 (22,7%)	2,55 (1,12; 5,84) p = 0,0261	0,35 (0,11; 0,60) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0050	35,34 (6,42; 58,07)
Czas od diagnozy MDS: >5	14/22 (63,6%)	6/15 (40,0%)	1,59 (0,79; 3,19) p = 0,1908	0,24 (-0,08; 0,56) p = 0,1467	23,64 (-10,20; 53,74)

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	80/114 (70,2%)	33/101 (32,7%)	2,15 (1,58; 2,91) p < 0,0001	0,38 (0,25; 0,50) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	37,50 (23,67; 49,48)
Status genu SF3B1: niezmutowany	29/65 (44,6%)	26/72 (36,1%)	1,24 (0,82; 1,86) p = 0,3115	0,09 (-0,08; 0,25) p = 0,3096	8,50 (-8,27; 24,89)
Wyjściowa liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	13/26 (50,0%)	6/20 (30,0%)	1,67 (0,77; 3,61) p = 0,1946	0,20 (-0,08; 0,48) p = 0,1585	20,00 (-9,79; 46,57)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	96/149 (64,4%)	53/148 (35,8%)	1,80 (1,41; 2,30) p < 0,0001	0,29 (0,18; 0,40) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	28,62 (16,93; 39,43)
Wyjściowa liczba płytek: >450	1/6 (16,7%)	4/13 (30,8%)	0,54 (0,08; 3,87) p = 0,5411	-0,14 (-0,53; 0,25) p = 0,4782	-14,10 (-51,38; 36,05)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo, wyniki prowadzonej analizy w podgrupach podsumowano na wykresie poniżej.

W ramach badania *COMMANDS*, w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów rozpatrywano również prawdopodobieństwo uzyskania niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez 24 tygodnie. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Ogółem	70/147 (47,6%)	45/154 (29,2%)	1,63 (1,21; 2,20) p = 0,0013	0,18 (0,08; 0,29) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0008	16,97 (6,69; 27,24)
Wiek [lata]					
Wiek: ≤64 lat	13/22 (59,1%)	6/19 (31,6%)	1,87 (0,89; 3,95) p = 0,1005	0,28 (-0,02; 0,57) p = 0,0658	27,51 (-4,12; 55,24)
Wiek: 65-74 lat	24/51 (47,1%)	11/56 (19,6%)	2,40 (1,31; 4,38) p = 0,0046	0,27 (0,10; 0,45) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0018	27,42 (8,21; 44,30)
Wiek: ≥75 lat	33/74 (44,6%)	28/79 (35,4%)	1,26 (0,85; 1,86) p = 0,2499	0,09 (-0,06; 0,25) p = 0,2465	9,15 (-7,01; 24,96)
Płeć					
Płeć: męska	44/88 (50,0%)	23/80 (28,8%)	1,74 (1,16; 2,60) p = 0,0072	0,21 (0,07; 0,36) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0038	21,25 (5,14; 35,51)
Płeć: żeńska	26/59 (44,1%)	22/74 (29,7%)	1,48 (0,94; 2,33) p = 0,0887	0,14 (-0,02; 0,31) p = 0,0866	14,34 (-2,41; 30,91)
Rasa					
Rasa: biała	52/119 (43,7%)	33/124 (26,6%)	1,64 (1,15; 2,35) p = 0,0064	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 20) p = 0,0046	17,08 (3,38; 28,85)
Rasa: inna	18/28 (64,3%)	12/30 (40,0%)	1,61 (0,96; 2,70) p = 0,0726	0,24 (-0,01; 0,49) p = 0,0564	24,29 (-2,39; 48,46)
Obciążenie przetoczeniami [wymagana liczba pakietów]					
Obciążenie przetoczeniami: <4	55/92 (59,8%)	36/90 (40,0%)	1,49 (1,10; 2,02) p = 0,0095	0,20 (0,06; 0,34) NNT = 6 (3; 19) p = 0,0065	19,78 (3,62; 33,94)
Obciążenie przetoczeniami: 2	35/60 (58,3%)	27/63 (42,9%)	1,36 (0,95; 1,94) p = 0,0900	0,15 (-0,02; 0,33) p = 0,0824	15,48 (-2,54; 32,78)
Obciążenie przetoczeniami: ≥4	15/55 (27,3%)	9/64 (14,1%)	1,94 (0,92; 4,08) p = 0,0809	0,13 (-0,01; 0,28) p = 0,0747	13,21 (-1,57; 28,73)
Obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS)					
RS+	55/108 (50,9%)	29/112 (25,9%)	1,97 (1,37; 2,83) p = 0,0003	0,25 (0,13; 0,37) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	25,03 (10,94; 37,52)

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)* p =	RD (95% CI)* p =	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
RS-	15/39 (38,5%)	16/41 (39,0%)	0,99 (0,57; 1,71) p = 0,9588	-0,01 (-0,22; 0,21) p = 0,9588	-0,56 (-22,25; 20,98)
EPO w surowicy [U/l]					
EPO w surowicy: ≤200	63/118 (53,4%)	44/121 (36,4%)	1,47 (1,10; 1,96) p = 0,0094	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0073	17,03 (3,25; 29,34)
EPO w surowicy: ≤100	53/85 (62,4%)	35/87 (40,2%)	1,55 (1,14; 2,10) p = 0,0048	0,22 (0,08; 0,37) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0029	22,12 (5,46; 36,58)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	10/33 (30,3%)	9/34 (26,5%)	1,14 (0,53; 2,45) p = 0,7282	0,04 (-0,18; 0,25) p = 0,7278	3,83 (-18,23; 26,41)
EPO w surowicy: >200	7/29 (24,1%)	1/33 (3,0%)	7,97 (1,04; 60,96) p = 0,0457	0,21 (0,04; 0,38) NNT = 5 (3; 23) p = 0,0129	21,11 (3,61; 40,65)
Region 1					
Region1: USA	5/7 (71,4%)	3/9 (33,3%)	2,14 (0,76; 6,04) p = 0,1493	0,38 (-0,07; 0,84) p = 0,1007	38,10 (-14,63; 76,86)
Region1: Inny	65/140 (46,4%)	42/145 (29,0%)	1,60 (1,17; 2,19) p = 0,0029	0,17 (0,06; 0,29) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0020	17,46 (4,83; 28,49)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	7/12 (58,3%)	3/14 (21,4%)	2,72 (0,90; 8,27) p = 0,0773	0,37 (0,02; 0,72) NNT = 3 (2; 60) p = 0,0400	36,90 (-4,35; 68,79)
Region2: Europa	42/88 (47,7%)	26/91 (28,6%)	1,67 (1,13; 2,47) p = 0,0102	0,19 (0,05; 0,33) NNT = 6 (4; 20) p = 0,0072	19,16 (3,48; 33,08)
Region2: Azja	6/11 (54,6%)	7/17 (41,2%)	1,32 (0,61; 2,90) p = 0,4818	0,13 (-0,24; 0,51) p = 0,4858	13,37 (-25,44; 49,49)
Region2: reszta świata	15/36 (41,7%)	9/32 (28,1%)	1,48 (0,75; 2,91) p = 0,2540	0,14 (-0,09; 0,36) p = 0,2362	13,54 (-9,83; 36,14)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	15/40 (37,5%)	14/38 (36,8%)	1,02 (0,57; 1,81) p = 0,9521	0,01 (-0,21; 0,22) p = 0,9521	0,66 (-20,98; 22,42)
MDS-RS-SLD	2/2 (100,0%)	2/6 (33,3%)	2,33 (0,76; 7,12) p = 0,1365	0,67 (0,12; 1,22) NNT = 2 (1; 9) p = 0,0178	66,67 (-26,29; 95,67)
MDS-RS-MLD	53/104 (51,0%)	27/102 (26,5%)	1,93 (1,32; 2,80) p = 0,0006	0,24 (0,12; 0,37) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002	24,49 (9,82; 37,20)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo niskie	9/13 (69,2%)	5/13 (38,5%)	1,80 (0,83; 3,92) p = 0,1383	0,31 (-0,06; 0,67) p = 0,0981	30,77 (-11,34; 65,57)

Reblozyl (luspatercept)

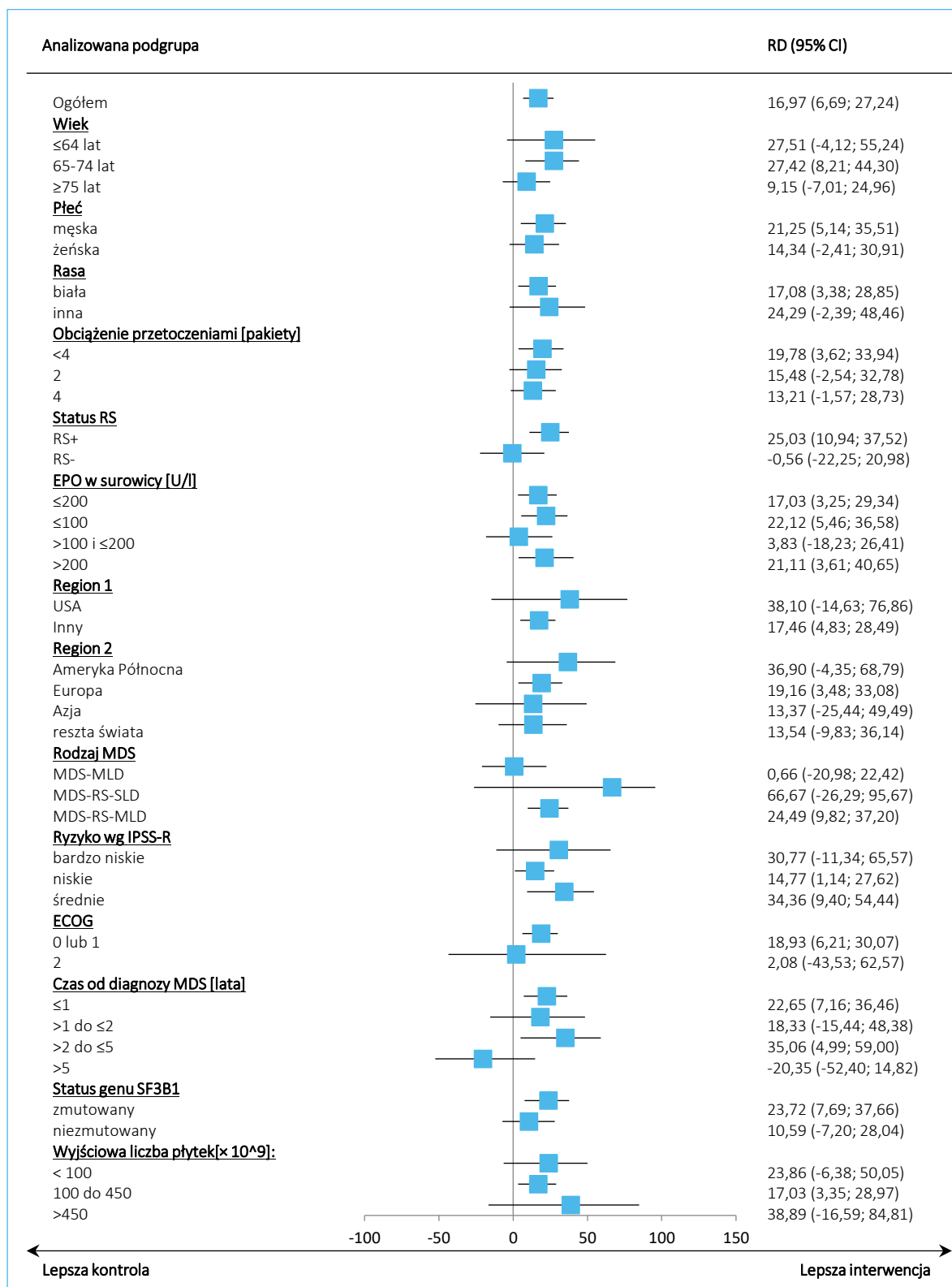
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* NNT = ; p	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
IPSS-R: niskie	48/101 (47,5%)	38/116 (32,8%)	1,45 (1,04; 2,02) p = 0,0279	0,15 (0,02; 0,28) NNT = 7 (4; 56) p = 0,0255	14,77 (1,14; 27,62)
IPSS-R: średnie	12/31 (38,7%)	1/23 (4,4%)	8,90 (1,24; 63,68) p = 0,0294	0,34 (0,15; 0,53) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0004	34,36 (9,40; 54,44)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	69/144 (47,9%)	40/138 (29,0%)	1,65 (1,21; 2,26) p = 0,0016	0,19 (0,08; 0,30) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0009	18,93 (6,21; 30,07)
ECOG: 2	1/3 (33,3%)	5/16 (31,3%)	1,07 (0,18; 6,19) p = 0,9426	0,02 (-0,56; 0,60) p = 0,9439	2,08 (-43,53; 62,57)
Czas od diagnozy MDS [lata]					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	41/79 (51,9%)	31/106 (29,3%)	1,77 (1,23; 2,55) p = 0,0020	0,23 (0,09; 0,37) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0015	22,65 (7,16; 36,46)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	9/20 (45,0%)	4/15 (26,7%)	1,69 (0,64; 4,45) p = 0,2899	0,18 (-0,13; 0,50) p = 0,2501	18,33 (-15,44; 48,38)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	15/29 (51,7%)	3/18 (16,7%)	3,10 (1,04; 9,24) p = 0,0419	0,35 (0,10; 0,60) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0061	35,06 (4,99; 59,00)
Czas od diagnozy MDS: >5	5/19 (26,3%)	7/15 (46,7%)	0,56 (0,22; 1,42) p = 0,2257	-0,20 (-0,52; 0,12) p = 0,2138	-20,35 (-52,40; 14,82)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	49/92 (53,3%)	26/88 (29,6%)	1,80 (1,24; 2,62) p = 0,0021	0,24 (0,10; 0,38) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0009	23,72 (7,69; 37,66)
Status genu SF3B1: niezmutowany	21/53 (39,6%)	18/62 (29,0%)	1,36 (0,82; 2,28) p = 0,2336	0,11 (-0,07; 0,28) p = 0,2316	10,59 (-7,20; 28,04)
Wyjściowa liczba płytek krwi [×10⁹/l]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	8/22 (36,4%)	2/16 (12,5%)	2,91 (0,71; 11,91) p = 0,1375	0,24 (-0,02; 0,50) p = 0,0701	23,86 (-6,38; 50,05)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	60/121 (49,6%)	42/129 (32,6%)	1,52 (1,12; 2,07) p = 0,0071	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0055	17,03 (3,35; 28,97)
Wyjściowa liczba płytek: >450	2/4 (50,0%)	1/9 (11,1%)	4,50 (0,56; 36,44) p = 0,1587	0,39 (-0,14; 0,92) p = 0,1514	38,89 (-16,59; 84,81)

Kierunek i istotność efektu były podobne do całej populacji w większości wyróżnionych podgrup. Wyjątek stanowiła podgrupa bez obecnych pierścieniowatych syderoblastów (RS-), oraz podgrupa chorych z czasem od diagnozy MDS >5 lat, gdzie odnotowano mniejszy odsetek pacjentów uzyskujących

opisywaną niezależność w grupie LUS vs EPO, ale obserwowane różnice nie były znamienne. Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.



Analiza punktu końcowego: RBC-TI przez 24 tygodnie (w ciągu 1-24 tygodni), analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*)

W analizie uaktualnionej, przedstawionej w publikacji *Della Porta 2024*, również przedstawiono wyniki oceny w podgrupach dla oceny niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez 24 tygodnie – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Effekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Ogółem	87/182 (47,8%)	56/181 (30,9%)	1,55 (1,18; 2,01) p = 0,0013	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0008	16,28 (7,13; 25,43)
Wiek					
Wiek: ≤64 lat	15/72 (20,8%)	7/25 (28,0%)	0,74 (0,34; 1,61) p = 0,4536	-0,07 (-0,27; 0,13) p = 0,4813	27,56 (0,15; 52,98)
Wiek: 65-74 lat	32/68 (47,1%)	16/66 (24,2%)	1,94 (1,18; 3,19) p = 0,0087	0,23 (0,07; 0,39) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0045	22,82 (5,01; 38,35)
Wiek: ≥75 lat	40/87 (46,0%)	33/90 (36,7%)	1,25 (0,88; 1,79) p = 0,2108	0,09 (-0,05; 0,24) p = 0,2066	9,31 (-5,53; 23,69)
Płeć					
Płeć: męska	56/109 (51,4%)	29/92 (31,5%)	1,63 (1,15; 2,32) p = 0,0066	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0036	19,85 (4,52; 32,98)
Płeć: żeńska	31/73 (42,5%)	27/89 (30,3%)	1,40 (0,93; 2,12) p = 0,1103	0,12 (-0,03; 0,27) p = 0,1088	12,13 (-2,86; 27,11)
Rasa					
Rasa: biała	63/146 (43,2%)	40/143 (28,0%)	1,54 (1,12; 2,13) p = 0,0084	0,15 (0,04; 0,26) NNT = 7 (4; 24) p = 0,0063	15,18 (2,74; 26,03)
Rasa: inna	24/36 (66,7%)	16/38 (42,1%)	1,58 (1,02; 2,45) p = 0,0400	0,25 (0,03; 0,47) NNT = 5 (3; 39) p = 0,0286	24,56 (1,11; 46,20)
Obciążenie przetoczeniami					
Obciążenie przetoczeniami: <4	71/118 (60,2%)	47/111 (42,3%)	1,42 (1,09; 1,85) p = 0,0086	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 20) p = 0,0061	17,83 (3,65; 30,44)
Obciążenie przetoczeniami: 2	48/81 (59,3%)	37/82 (45,1%)	1,31 (0,97; 1,77) p = 0,0743	0,14 (-0,01; 0,29) p = 0,0680	14,14 (-1,52; 29,55)
Obciążenie przetoczeniami: ≥4	16/64 (25,0%)	9/70 (12,9%)	1,94 (0,92; 4,09) p = 0,0794	0,12 (-0,01; 0,25) p = 0,0712	12,14 (-1,40; 26,03)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Obecność RS					
RS+	67/133 (50,4%)	35/130 (26,9%)	1,87 (1,35; 2,60) p = 0,0002	0,23 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	23,45 (10,67; 34,77)
RS-	20/49 (40,8%)	21/50 (42,0%)	0,97 (0,61; 1,55) p = 0,9049	-0,01 (-0,21; 0,18) p = 0,9048	-1,18 (-20,83; 18,42)
EPO w surowicy					
EPO w surowicy: ≤200	79/145 (54,5%)	55/144 (38,2%)	1,43 (1,10; 1,84) p = 0,0064	0,16 (0,05; 0,28) NNT = 7 (4; 21) p = 0,0049	16,29 (3,25; 27,65)
EPO w surowicy: ≤100	66/103 (64,1%)	46/106 (43,4%)	1,48 (1,14; 1,92) p = 0,0034	0,21 (0,07; 0,34) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0022	20,68 (5,24; 33,87)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	13/42 (31,0%)	9/38 (23,7%)	1,31 (0,63; 2,71) p = 0,4711	0,07 (-0,12; 0,27) p = 0,4639	7,27 (-13,62; 26,91)
EPO w surowicy: >200	8/37 (21,6%)	1/37 (2,7%)	8,00 (1,05; 60,81) p = 0,0445	0,19 (0,05; 0,33) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0093	18,92 (3,92; 36,02)
Region 1					
Region1: USA	6/8 (75,0%)	3/9 (33,3%)	2,25 (0,82; 6,16) p = 0,1144	0,42 (-0,01; 0,85) p = 0,0575	41,67 (-9,67; 78,75)
Region1: Inny	81/174 (46,6%)	53/172 (30,8%)	1,51 (1,15; 1,99) p = 0,0032	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0023	15,74 (4,83; 25,83)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	9/14 (64,3%)	3/14 (21,4%)	3,00 (1,02; 8,80) p = 0,0454	0,43 (0,10; 0,76) NNT = 3 (2; 11) p = 0,0110	42,86 (4,42; 72,69)
Region2: Europa	51/111 (46,0%)	33/108 (30,6%)	1,50 (1,06; 2,13) p = 0,0218	0,15 (0,03; 0,28) NNT = 7 (4; 38) p = 0,0176	15,39 (1,98; 28,07)
Region2: Azja	11/16 (68,8%)	10/23 (43,5%)	1,58 (0,89; 2,80) p = 0,1159	0,25 (-0,05; 0,56) p = 0,1036	25,27 (-7,95; 53,65)
Region2: reszta świata	16/41 (39,0%)	10/36 (27,8%)	1,40 (0,73; 2,69) p = 0,3061	0,11 (-0,10; 0,32) p = 0,2917	11,25 (-10,45; 32,44)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	20/50 (40,0%)	19/47 (40,4%)	0,99 (0,61; 1,61) p = 0,9659	0,00 (-0,20; 0,19) p = 0,9659	-0,43 (-20,03; 19,63)
MDS-RS-SLD	2/2 (100,0%)	2/6 (33,3%)	2,33 (0,76; 7,12) p = 0,1365	0,67 (0,12; 1,22) NNT = 2 (1; 9) p = 0,0178	66,67 (-26,29; 95,67)
MDS-RS-MLD	65/127 (51,2%)	33/118 (28,0%)	1,83 (1,31; 2,56) p = 0,0004	0,23 (0,11; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001	23,22 (9,89; 35,01)

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Inny	0/2 (0,0%)	0/5 (0,0%)	2,00 (0,05; 78,25) p = 0,7110	0,00 (-0,48; 0,48) p = 1,0000	-
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo niskie	11/16 (68,8%)	8/17 (47,1%)	1,46 (0,80; 2,67) p = 0,2177	0,22 (-0,11; 0,55) p = 0,1955	21,69 (-13,23; 54,30)
IPSS-R: niskie	61/130 (46,9%)	43/133 (32,3%)	1,45 (1,07; 1,97) p = 0,0172	0,15 (0,03; 0,26) NNT = 7 (4; 35) p = 0,0145	14,59 (1,90; 26,25)
IPSS-R: średnie	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	2,99 (1,10; 8,07) p = 0,0311	0,27 (0,07; 0,48) NNT = 4 (3; 16) p = 0,0097	27,38 (3,84; 48,22)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	86/178 (48,3%)	50/163 (30,7%)	1,58 (1,19; 2,08) p = 0,0013	0,18 (0,07; 0,28) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0007	17,64 (6,10; 27,76)
ECOG: 2	1/4 (25,0%)	6/18 (33,3%)	0,75 (0,12; 4,62) p = 0,7565	-0,08 (-0,56; 0,39) p = 0,7320	-8,33 (-46,68; 47,10)
Czas od diagnozy MDS [lata]					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	53/103 (51,5%)	38/123 (30,9%)	1,67 (1,20; 2,30) p = 0,0020	0,21 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0014	20,56 (6,15; 33,24)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	12/26 (46,2%)	6/21 (28,6%)	1,62 (0,73; 3,57) p = 0,2362	0,18 (-0,10; 0,45) p = 0,2054	17,58 (-11,53; 44,10)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	15/31 (48,4%)	5/22 (22,7%)	2,13 (0,91; 4,99) p = 0,0821	0,26 (0,01; 0,50) NNT = 4 (2; 120) p = 0,0428	25,66 (-1,42; 49,22)
Czas od diagnozy MDS: >5	7/22 (31,8%)	7/15 (46,7%)	0,68 (0,30; 1,54) p = 0,3580	-0,15 (-0,47; 0,17) p = 0,3613	-14,85 (-46,24; 17,72)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	61/114 (53,5%)	29/101 (28,7%)	1,86 (1,31; 2,65) p = 0,0005	0,25 (0,12; 0,38) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001	24,80 (10,12; 37,26)
Status genu SF3B1: niezmutowany	25/65 (38,5%)	23/72 (31,9%)	1,20 (0,76; 1,90) p = 0,4252	0,07 (-0,09; 0,23) p = 0,4246	6,52 (-10,16; 23,03)
Wyjściowa liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	11/26 (42,3%)	4/20 (20,0%)	2,12 (0,79; 5,66) p = 0,1359	0,22 (-0,04; 0,48) p = 0,0907	22,31 (-6,54; 47,63)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	74/149 (49,7%)	50/148 (33,8%)	1,47 (1,11; 1,94) p = 0,0065	0,16 (0,05; 0,27) NNT = 7 (4; 21) p = 0,0049	15,88 (3,16; 26,91)
Wyjściowa liczba płytek: >450	2/6 (33,3%)	2/13 (15,4%)	2,17 (0,39; 11,92) p = 0,3740	0,18 (-0,25; 0,60) p = 0,4080	17,95 (-23,84; 64,23)

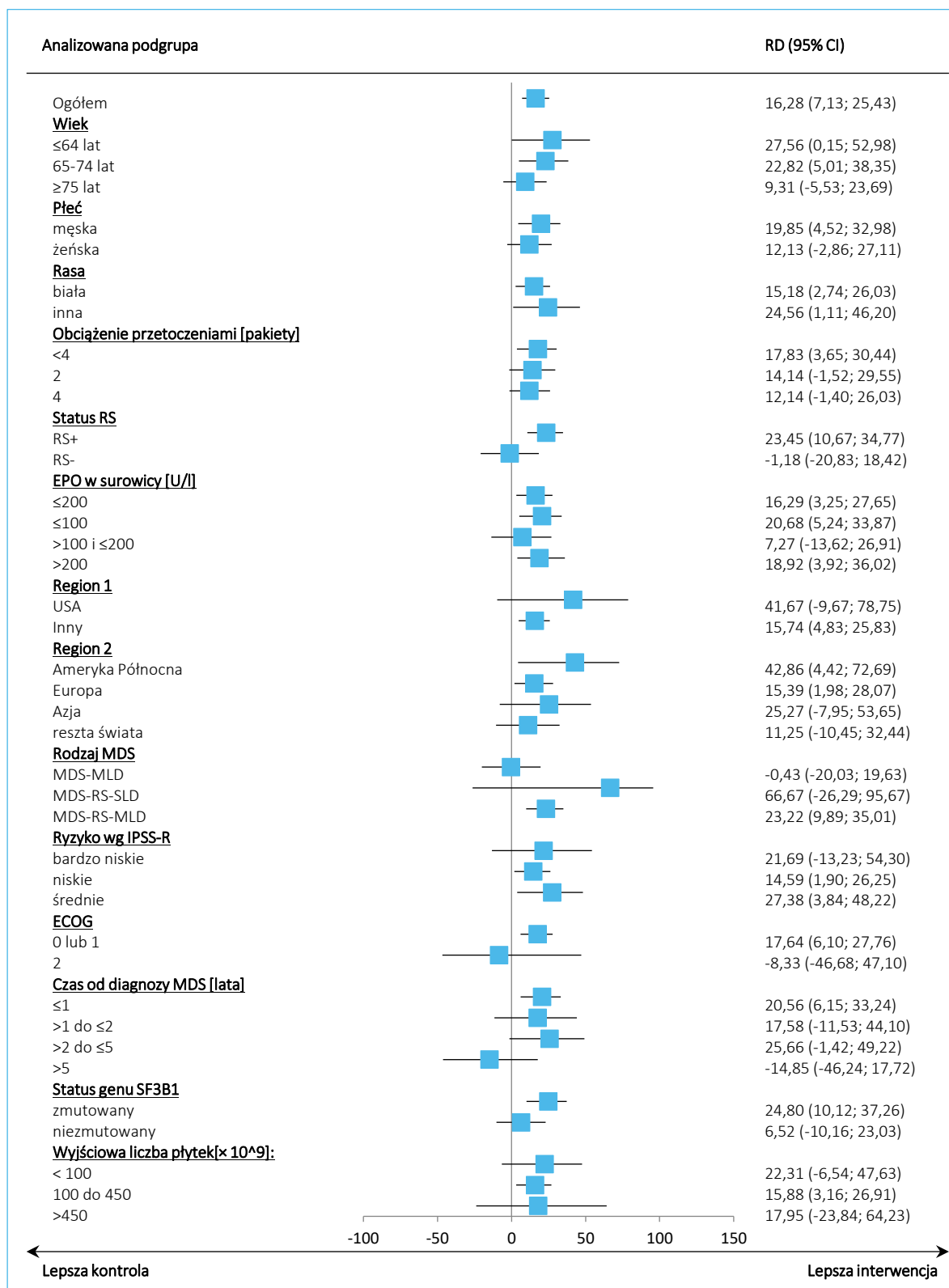
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Ogółem, w uaktualnionej analizie obserwowano podobne wyniki analizy w podgrupach, co w analizie interim. W większości przypadków obserwowano ten sam kierunek efektu oraz istotność, co w całej analizowanej populacji – wyjątek stanowiły podgrupy chorych z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (RD = -1,18), pacjentów z MDS-MLD (RD = -0,43), pacjenci ze sprawnością ECOG ocenioną na 2 punkty (RD = -8,33) oraz chorzy z czasem od diagnozy MDS dłuższym niż 5 lat (RD = -14,85). Uzyskane wyniki podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 9. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie COMMANDS; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (Della Porta 2024).



Analiza punktu końcowego: RBC-TI przez ≥ 24 tygodnie (w ciągu 1-48 tygodni), analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*)

W ramach uaktualnionej analizy (*Della Porta 2024*) przedstawiono również analizę w podgrupach dla pacjentów, którzy uzyskali niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez przynajmniej 24 tygodnie, w trakcie 48-tygodniowego okresu obserwacji. Raportowane dane podsumowano w tabeli poniżej.

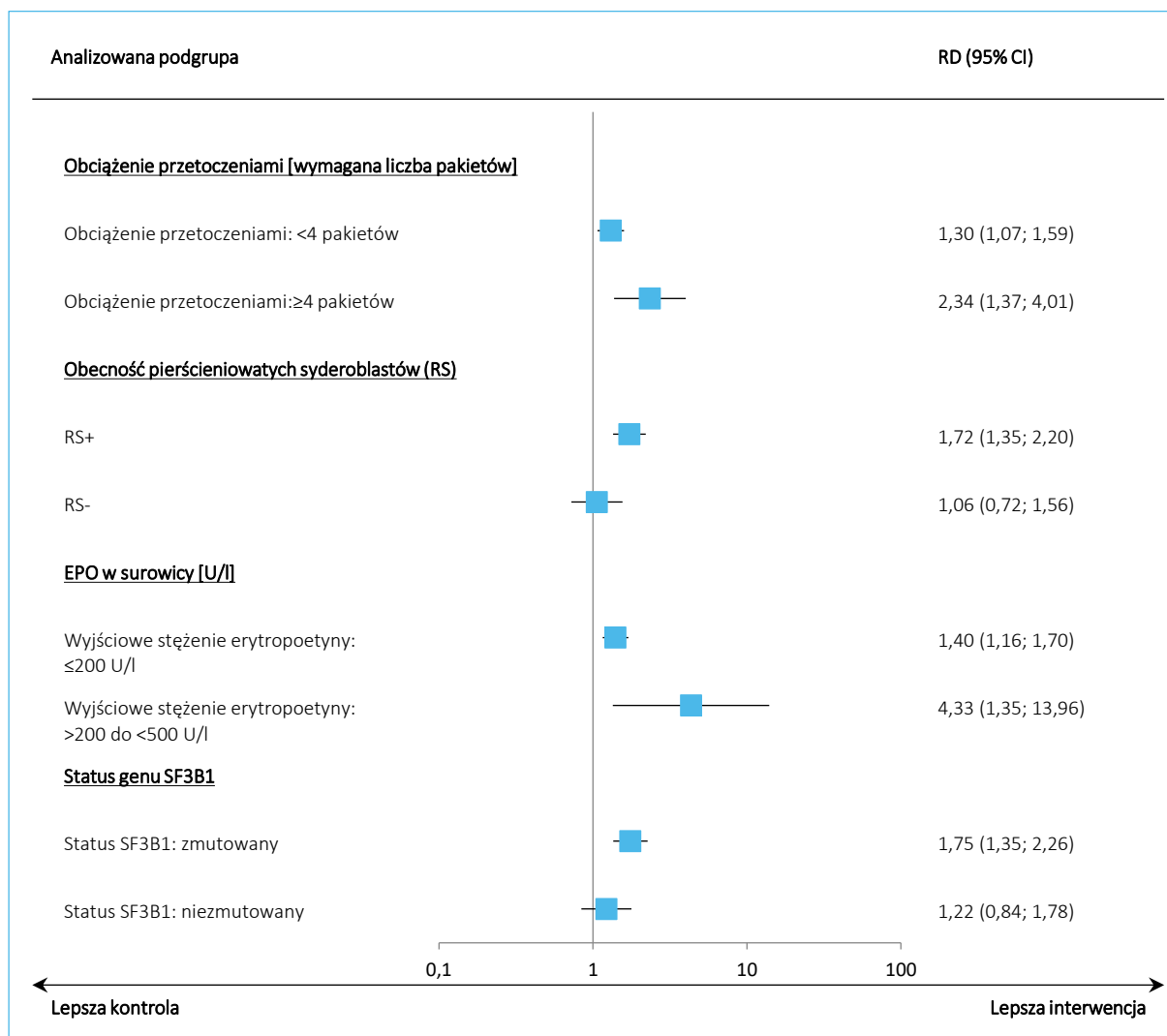
Tabela 25. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 24 tygodnie (w ciągu 1-48 tyg.), LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obciążenie przetoczeniami [wymagana liczba pakietów]				
Obciążenie przetoczeniami: <4 pakietów	86/118 (72,9%)	62/111 (55,9%)	1,30 (1,07; 1,59) p = 0,0087	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0064
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4 pakietów	30/64 (46,9%)	14/70 (20,0%)	2,34 (1,37; 4,01) p = 0,0019	0,27 (0,11; 0,42) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006
Obecność RS				
RS+	90/133 (67,7%)	51/130 (39,2%)	1,72 (1,35; 2,20) p < 0,0001	0,28 (0,17; 0,40) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
RS-	26/49 (53,1%)	25/50 (50,0%)	1,06 (0,72; 1,56) p = 0,7607	0,03 (-0,17; 0,23) p = 0,7605
EPO w surowicy				
Wyjściowe stężenie erytropoetyny: ≤ 200 U/l	103/145 (71,0%)	73/144 (50,7%)	1,40 (1,16; 1,70) p = 0,0006	0,20 (0,09; 0,31) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0003
Wyjściowe stężenie erytropoetyny: >200 do <500 U/l	13/37 (35,1%)	3/37 (8,1%)	4,33 (1,35; 13,96) p = 0,0140	0,27 (0,09; 0,45) NNT = 4 (3; 11) p = 0,0028
Status genu SF3B1				
Status genu SF3B1: zmutowany	83/114 (72,8%)	42/101 (41,6%)	1,75 (1,35; 2,26) p < 0,0001	0,31 (0,19; 0,44) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Status genu SF3B1: niezmutowany	32/65 (49,2%)	29/72 (40,3%)	1,22 (0,84; 1,78) p = 0,2932	0,09 (-0,08; 0,26) p = 0,2909

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, analiza w wybranych podgrupach wskazywała na podobny kierunek efektu oraz istotność, co analiza główna – wyjątek stanowiły wyniki podgrup pacjentów z RS- oraz chorych z niezmutowanym genem SF3B1, wśród których obserwowany efekt nie był znamieny statystycznie.

Wykres 10. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).



Analiza punktu końcowego: RBC-TI przez ≥ 12 tygodni

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny w podgrupach dla prawdopodobieństwa uzyskania niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni. Ogółem, w większości analizowanych podgrup obserwowano taki sam kierunek efektu jak w całej analizowanej populacji (większy odsetek pacjentów z opisywaną niezależnością od przetoczeń po stronie luspaterceptu) i w większości analiz wynik świadczył o istotności statystycznej ocenianych różnic. W przypadku dwóch charakterystyk: braku pierścieniowatych syderoblastów (RS-) oraz statusu sprawności ECOG wynoszącego 2, obserwowano przeciwny efekt do tego w całej populacji: pacjenci z grupy luspaterceptu uzyskiwali rzadziej niezależność od przetoczeń utrzymującą się co najmniej 12 tygodni w tych podgrupach, ale różnice

między grupami nie były statystycznie istotne. Uzyskane wyniki analizy w podgrupach podsumowano w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Ogółem	98/147 (66,7%)	71/154 (46,1%)	1,45 (1,18; 1,78) p = 0,0004	0,21 (0,10; 0,32) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0002	19,09 (8,60; 29,59)
Wiek [lata]					
Wiek: ≤ 64 lat	17/22 (77,3%)	10/19 (52,6%)	1,47 (0,91; 2,38) p = 0,1192	0,25 (-0,04; 0,53) p = 0,0898	24,64 (-6,12; 52,33)
Wiek: 65-74 lat	33/51 (64,7%)	20/56 (35,7%)	1,81 (1,21; 2,72) p = 0,0041	0,29 (0,11; 0,47) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0017	28,99 (8,21; 46,48)
Wiek: ≥ 75 lat	48/74 (64,9%)	41/79 (51,9%)	1,25 (0,95; 1,64) p = 0,1062	0,13 (-0,03; 0,28) p = 0,1007	12,97 (-3,09; 28,51)
Płeć					
Płeć: męska	60/88 (68,2%)	36/80 (45,0%)	1,52 (1,14; 2,01) p = 0,0038	0,23 (0,09; 0,38) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0019	23,18 (6,90; 37,57)
Płeć: żeńska	38/59 (64,4%)	35/74 (47,3%)	1,36 (1,00; 1,85) p = 0,0482	0,17 (0,00; 0,34) NNT = 6 (3; 241) p = 0,0446	17,11 (-0,79; 33,41)
Rasa					
Rasa: biała	74/119 (62,2%)	56/124 (45,2%)	1,38 (1,08; 1,75) p = 0,0088	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0069	17,02 (3,15; 29,33)
Rasa: inna	24/28 (85,7%)	15/30 (50,0%)	1,71 (1,16; 2,53) p = 0,0065	0,36 (0,14; 0,58) NNT = 3 (2; 8) p = 0,0015	35,71 (9,73; 57,16)
Obciążenie przetoczeniami [wymagana liczba pakietów]					
Obciążenie przetoczeniami: < 4	72/92 (78,3%)	55/90 (61,1%)	1,28 (1,05; 1,56) p = 0,0138	0,17 (0,04; 0,30) NNT = 6 (4; 25) p = 0,0105	17,15 (2,77; 30,36)
Obciążenie przetoczeniami: 2	48/60 (80,0%)	42/63 (66,7%)	1,20 (0,97; 1,49) p = 0,0975	0,13 (-0,02; 0,29) p = 0,0902	13,33 (-2,76; 28,84)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	26/55 (47,3%)	16/64 (25,0%)	1,89 (1,14; 3,14) p = 0,0140	0,22 (0,05; 0,39) NNT = 5 (3; 19) p = 0,0099	22,27 (3,56; 39,08)

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS)					
RS+	77/108 (71,3%)	48/112 (42,9%)	1,66 (1,30; 2,13) p < 0,0001	0,28 (0,16; 0,41) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	28,44 (14,79; 40,97)
RS-	21/39 (53,9%)	23/41 (56,1%)	0,96 (0,65; 1,43) p = 0,8398	-0,02 (-0,24; 0,20) p = 0,8396	-2,25 (-24,22; 20,52)
EPO w surowicy [U/l]					
EPO w surowicy: ≤200	84/118 (71,2%)	65/121 (53,7%)	1,33 (1,08; 1,62) p = 0,0061	0,17 (0,05; 0,30) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0046	17,47 (3,89; 29,49)
EPO w surowicy: ≤100	66/85 (77,7%)	51/87 (58,6%)	1,32 (1,07; 1,63) p = 0,0088	0,19 (0,05; 0,33) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0062	19,03 (3,66; 32,69)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	18/33 (54,6%)	14/34 (41,2%)	1,32 (0,80; 2,20) p = 0,2783	0,13 (-0,10; 0,37) p = 0,2692	13,37 (-11,96; 36,88)
EPO w surowicy: >200	14/29 (48,3%)	6/33 (18,2%)	2,66 (1,17; 6,00) p = 0,0190	0,30 (0,08; 0,53) NNT = 4 (2; 14) p = 0,0086	30,09 (6,14; 52,16)
Region 1					
Region1: USA	6/7 (85,7%)	4/9 (44,4%)	1,93 (0,87; 4,25) p = 0,1035	0,41 (0,00; 0,83) p = 0,0515	41,27 (-9,81; 78,13)
Region1: Inny	92/140 (65,7%)	67/145 (46,2%)	1,42 (1,15; 1,76) p = 0,0012	0,20 (0,08; 0,31) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0007	19,51 (6,98; 30,81)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	9/12 (75,0%)	5/14 (35,7%)	2,10 (0,97; 4,56) p = 0,0606	0,39 (0,04; 0,74) NNT = 3 (2; 24) p = 0,0281	39,29 (-0,49; 71,10)
Region2: Europa	56/88 (63,6%)	43/91 (47,3%)	1,35 (1,03; 1,76) p = 0,0298	0,16 (0,02; 0,31) NNT = 7 (4; 50) p = 0,0253	16,38 (1,57; 30,93)
Region2: Azja	10/11 (90,9%)	10/17 (58,8%)	1,55 (1,00; 2,40) p = 0,0522	0,32 (0,03; 0,61) NNT = 4 (2; 32) p = 0,0296	32,09 (-4,68; 60,97)
Region2: reszta świata	23/36 (63,9%)	13/32 (40,6%)	1,57 (0,97; 2,56) p = 0,0676	0,23 (0,00; 0,46) NNT = 5 (3; 850) p = 0,0488	23,26 (-1,11; 45,52)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	21/40 (52,5%)	19/38 (50,0%)	1,05 (0,68; 1,62) p = 0,8254	0,03 (-0,20; 0,25) p = 0,8252	2,50 (-20,13; 24,84)
MDS-RS-SLD	2/2 (100,0%)	3/6 (50,0%)	1,67 (0,68; 4,09) p = 0,2644	0,50 (-0,06; 1,06) p = 0,0808	50,00 (-42,98; 88,18)

Rebzołyl (luspatercept)

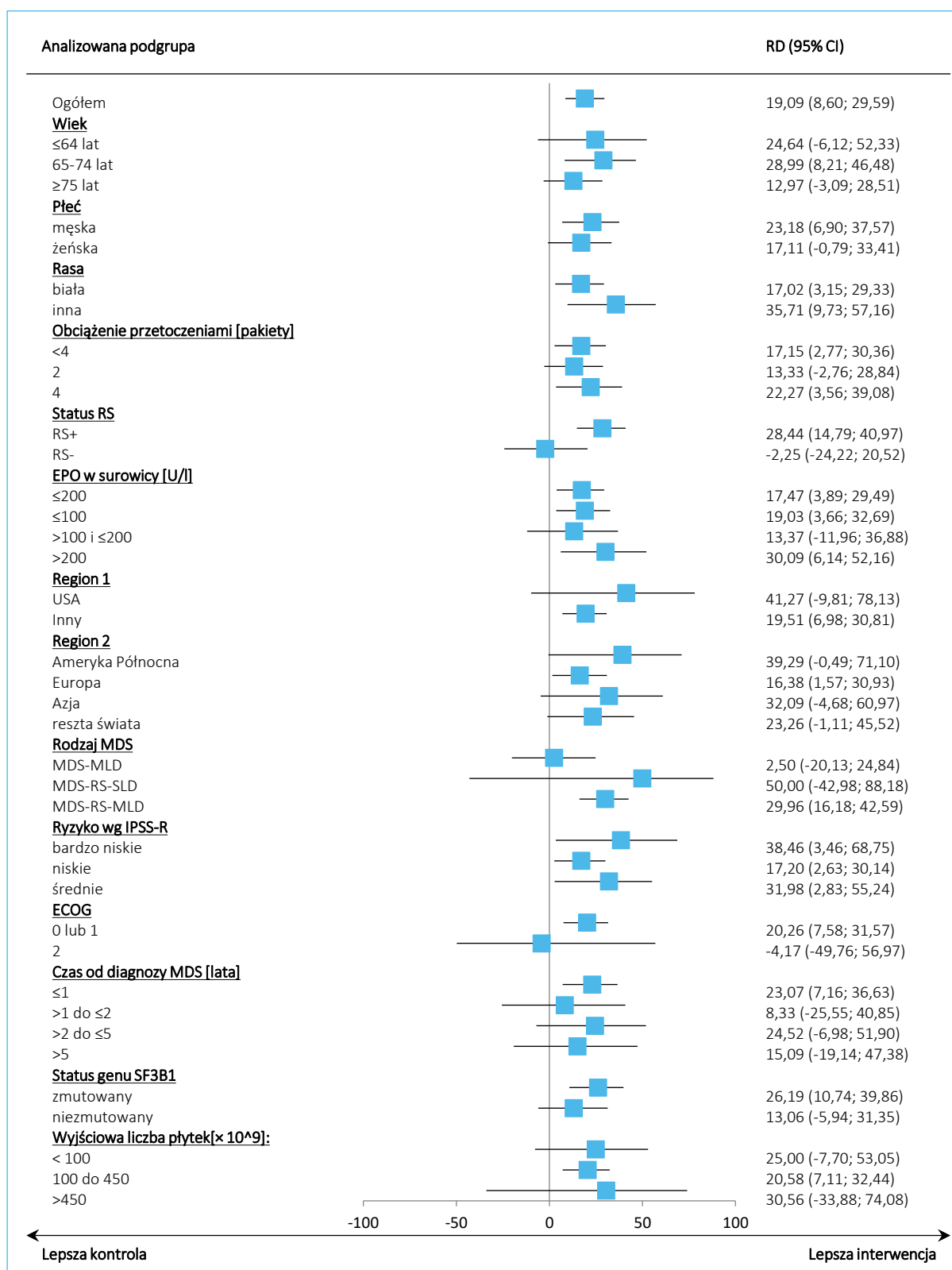
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
MDS-RS-MLD	75/104 (72,1%)	43/102 (42,2%)	1,71 (1,32; 2,21) p < 0,0001	0,30 (0,17; 0,43) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	29,96 (16,18; 42,59)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo niskie	12/13 (92,3%)	7/13 (53,9%)	1,71 (1,01; 2,90) p = 0,0451	0,38 (0,08; 0,69) NNT = 3 (2; 13) p = 0,0142	38,46 (3,46; 68,75)
IPSS-R: niskie	67/101 (66,3%)	57/116 (49,1%)	1,35 (1,07; 1,70) p = 0,0110	0,17 (0,04; 0,30) NNT = 6 (4; 24) p = 0,0092	17,20 (2,63; 30,14)
IPSS-R: średnie	18/31 (58,1%)	6/23 (26,1%)	2,23 (1,05; 4,71) p = 0,0366	0,32 (0,07; 0,57) NNT = 4 (2; 15) p = 0,0121	31,98 (2,83; 55,24)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	97/144 (67,4%)	65/138 (47,1%)	1,43 (1,16; 1,76) p = 0,0009	0,20 (0,09; 0,32) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0004	20,26 (7,58; 31,57)
ECOG: 2	1/3 (33,3%)	6/16 (37,5%)	0,89 (0,16; 4,97) p = 0,8933	-0,04 (-0,63; 0,54) p = 0,8888	-4,17 (-49,76; 56,97)
Czas od diagnozy MDS [lata]					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	54/79 (68,4%)	48/106 (45,3%)	1,51 (1,17; 1,95) p = 0,0017	0,23 (0,09; 0,37) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0012	23,07 (7,16; 36,63)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	11/20 (55,0%)	7/15 (46,7%)	1,18 (0,60; 2,30) p = 0,6311	0,08 (-0,25; 0,42) p = 0,6244	8,33 (-25,55; 40,85)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	20/29 (69,0%)	8/18 (44,4%)	1,55 (0,88; 2,75) p = 0,1317	0,25 (-0,04; 0,53) p = 0,0914	24,52 (-6,98; 51,90)
Czas od diagnozy MDS: >5	13/19 (68,4%)	8/15 (53,3%)	1,28 (0,73; 2,25) p = 0,3861	0,15 (-0,18; 0,48) p = 0,3669	15,09 (-19,14; 47,38)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	68/92 (73,9%)	42/88 (47,7%)	1,55 (1,21; 1,99) p = 0,0006	0,26 (0,12; 0,40) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0002	26,19 (10,74; 39,86)
Status genu SF3B1: niezmutowany	30/53 (56,6%)	27/62 (43,6%)	1,30 (0,90; 1,88) p = 0,1633	0,13 (-0,05; 0,31) p = 0,1592	13,06 (-5,94; 31,35)
Wyjściowa liczba płytek krwi [×10⁹/l]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	11/22 (50,0%)	4/16 (25,0%)	2,00 (0,78; 5,15) p = 0,1510	0,25 (-0,05; 0,55) p = 0,0999	25,00 (-7,70; 53,05)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	84/121 (69,4%)	63/129 (48,8%)	1,42 (1,15; 1,76) p = 0,0012	0,21 (0,09; 0,32) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0007	20,58 (7,11; 32,44)
Wyjściowa liczba płytek: >450	3/4 (75,0%)	4/9 (44,4%)	1,69 (0,67; 4,25) p = 0,2670	0,31 (-0,23; 0,84) p = 0,2623	30,56 (-33,88; 74,08)

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 11. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych.



Analiza punktu końcowego: RBC-TI przez ≥ 12 tygodni, uaktualniona analiza (*Della Porta 2024*)

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Autorzy badania *COMMANDS* przedstawili również wyniki analizy w podgrupach dla oceny niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni (publikacja *Della Porta 2024*) – wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni; LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uaktualniona analiza (*Della Porta 2024*).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Ogółem	124/182 (68,1%)	88/181 (48,6%)	1,40 (1,17; 1,68) p = 0,0002	0,20 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p = 0,0001	18,77 (9,53; 28,02)
Wiek [lata]					
Wiek: ≤ 64 lat	19/27 (70,4%)	12/25 (48,0%)	1,47 (0,91; 2,36) p = 0,1150	0,22 (-0,04; 0,48) p = 0,0927	22,37 (-5,65; 47,49)
Wiek: 65-74 lat	46/68 (67,7%)	26/66 (39,4%)	1,72 (1,22; 2,42) p = 0,0019	0,28 (0,12; 0,44) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006	28,25 (8,54; 44,05)
Wiek: ≥ 75 lat	59/87 (67,8%)	50/90 (55,6%)	1,22 (0,97; 1,54) p = 0,0959	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0907	12,26 (-2,39; 26,48)
Płeć					
Płeć: męska	76/109 (69,7%)	45/92 (48,9%)	1,43 (1,12; 1,82) p = 0,0042	0,21 (0,07; 0,34) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0023	20,81 (5,32; 34,13)
Płeć: żeńska	48/73 (65,8%)	43/89 (48,3%)	1,36 (1,04; 1,79) p = 0,0260	0,17 (0,02; 0,32) NNT = 6 (4; 42) p = 0,0231	17,44 (1,47; 32,19)
Rasa					
Rasa: biała	92/146 (63,0%)	69/143 (48,3%)	1,31 (1,06; 1,61) p = 0,0129	0,15 (0,03; 0,26) NNT = 7 (4; 30) p = 0,0107	14,76 (2,16; 26,02)
Rasa: inna	32/36 (88,9%)	19/38 (50,0%)	1,78 (1,27; 2,49) p = 0,0009	0,39 (0,20; 0,58) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001	38,89 (16,24; 57,37)
Obciążenie przetoczeniami [wymagana liczba pakietów]					
Obciążenie przetoczeniami: <4	92/118 (78,0%)	70/111 (63,1%)	1,24 (1,04; 1,47) p = 0,0154	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 32) p = 0,0124	14,90 (2,29; 26,90)
Obciążenie przetoczeniami: 2	63/81 (77,8%)	56/82 (68,3%)	1,14 (0,94; 1,37) p = 0,1749	0,09 (-0,04; 0,23) p = 0,1698	9,49 (-4,33; 23,26)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	32/64 (50,0%)	18/70 (25,7%)	1,94 (1,22; 3,10) p = 0,0053	0,24 (0,08; 0,40) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0029	24,29 (6,47; 39,96)

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS)					
RS+	96/133 (72,2%)	59/130 (45,4%)	1,59 (1,28; 1,97) p < 0,0001	0,27 (0,15; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	26,80 (14,47; 38,04)
RS-	28/49 (57,1%)	29/50 (58,0%)	0,99 (0,70; 1,38) p = 0,9313	-0,01 (-0,20; 0,19) p = 0,9312	-0,86 (-20,47; 18,95)
EPO w surowicy [U/l]					
EPO w surowicy: ≤200	108/145 (74,5%)	82/144 (56,9%)	1,31 (1,10; 1,55) p = 0,0021	0,18 (0,07; 0,28) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0014	17,54 (5,38; 28,44)
EPO w surowicy: ≤100	82/103 (79,6%)	67/106 (63,2%)	1,26 (1,06; 1,50) p = 0,0098	0,16 (0,04; 0,28) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0075	16,40 (2,98; 28,49)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	26/42 (61,9%)	15/38 (39,5%)	1,57 (0,99; 2,48) p = 0,0550	0,22 (0,01; 0,44) NNT = 5 (3; 96) p = 0,0398	22,43 (0,07; 43,13)
EPO w surowicy: >200	16/37 (43,2%)	6/37 (16,2%)	2,67 (1,17; 6,06) p = 0,0191	0,27 (0,07; 0,47) NNT = 4 (3; 15) p = 0,0078	27,03 (5,78; 46,98)
Region 1					
Region1: USA	7/8 (87,5%)	4/9 (44,4%)	1,97 (0,91; 4,28) p = 0,0871	0,43 (0,03; 0,83) NNT = 3 (2; 31) p = 0,0337	43,06 (-4,88; 79,59)
Region1: Inny	117/174 (67,2%)	84/172 (48,8%)	1,38 (1,14; 1,66) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,29) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0004	18,40 (7,16; 28,54)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	11/14 (78,6%)	5/14 (35,7%)	2,20 (1,03; 4,68) p = 0,0404	0,43 (0,10; 0,76) NNT = 3 (2; 11) p = 0,0110	42,86 (4,42; 72,69)
Region2: Europa	71/111 (64,0%)	53/108 (49,1%)	1,30 (1,03; 1,65) p = 0,0288	0,15 (0,02; 0,28) NNT = 7 (4; 53) p = 0,0246	14,89 (1,24; 27,76)
Region2: Azja	15/16 (93,8%)	13/23 (56,5%)	1,66 (1,13; 2,43) p = 0,0091	0,37 (0,14; 0,61) NNT = 3 (2; 8) p = 0,0019	37,23 (9,61; 60,72)
Region2: reszta świata	1/2 (50,0%)	3/5 (60,0%)	0,83 (0,18; 3,96) p = 0,8188	-0,10 (-0,92; 0,72) p = 0,8100	18,63 (-4,07; 39,99)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	28/50 (56,0%)	25/47 (53,2%)	1,05 (0,73; 1,51) p = 0,7816	0,03 (-0,17; 0,23) p = 0,7812	2,81 (-17,44; 22,66)
MDS-RS-SLD	2/2 (100,0%)	3/6 (50,0%)	1,67 (0,68; 4,09) p = 0,2644	0,50 (-0,06; 1,06) p = 0,0808	50,00 (-42,98; 88,18)

Reblozył (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
MDS-RS-MLD	93/127 (73,2%)	53/118 (44,9%)	1,63 (1,30; 2,04) p < 0,0001	0,28 (0,16; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	28,31 (15,65; 39,89)
Inny	1/2 (50,0%)	3/5 (60,0%)	0,83 (0,18; 3,96) p = 0,8188	-0,10 (-0,92; 0,72) p = 0,8100	-10,00 (-78,45; 64,20)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo niskie	15/16 (93,8%)	10/17 (58,8%)	1,59 (1,05; 2,42) p = 0,0286	0,35 (0,09; 0,61) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0091	34,93 (4,38; 61,98)
IPSS-R: niskie	87/130 (66,9%)	68/133 (51,1%)	1,31 (1,07; 1,61) p = 0,0102	0,16 (0,04; 0,28) NNT = 7 (4; 25) p = 0,0083	15,80 (2,95; 27,52)
IPSS-R: średnie	21/34 (61,8%)	9/29 (31,0%)	1,99 (1,09; 3,64) p = 0,0254	0,31 (0,07; 0,54) NNT = 4 (2; 14) p = 0,0102	30,73 (4,44; 52,91)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	122/178 (68,5%)	81/163 (49,7%)	1,38 (1,15; 1,66) p = 0,0006	0,19 (0,09; 0,29) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0003	18,85 (7,45; 29,11)
ECOG: 2	2/4 (50,0%)	7/18 (38,9%)	1,29 (0,41; 4,01) p = 0,6652	0,11 (-0,43; 0,65) p = 0,6863	11,11 (-38,21; 60,24)
Czas od diagnozy MDS [lata]					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	72/103 (69,9%)	58/123 (47,2%)	1,48 (1,18; 1,86) p = 0,0006	0,23 (0,10; 0,35) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0004	22,75 (8,26; 34,98)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	15/26 (57,7%)	11/21 (52,4%)	1,10 (0,65; 1,86) p = 0,7179	0,05 (-0,23; 0,34) p = 0,7157	5,31 (-23,62; 33,77)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	21/31 (67,7%)	11/22 (50,0%)	1,35 (0,84; 2,20) p = 0,2182	0,18 (-0,09; 0,44) p = 0,1910	17,74 (-9,44; 43,96)
Czas od diagnozy MDS: >5	16/22 (72,7%)	8/15 (53,3%)	1,36 (0,80; 2,34) p = 0,2586	0,19 (-0,12; 0,51) p = 0,2255	19,39 (-13,08; 50,33)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	86/114 (75,4%)	49/101 (48,5%)	1,55 (1,24; 1,95) p = 0,0001	0,27 (0,14; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	26,92 (13,18; 39,32)
Status genu SF3B1: niezmutowany	37/65 (56,9%)	33/72 (45,8%)	1,24 (0,89; 1,72) p = 0,1958	0,11 (-0,06; 0,28) p = 0,1919	11,09 (-5,84; 27,56)
Wyjściowa liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	15/26 (57,7%)	7/20 (35,0%)	1,65 (0,83; 3,26) p = 0,1509	0,23 (-0,06; 0,51) p = 0,1153	22,69 (-7,69; 49,39)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	105/149 (70,5%)	75/148 (50,7%)	1,39 (1,15; 1,68) p = 0,0007	0,20 (0,09; 0,31) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0004	19,79 (7,84; 30,58)

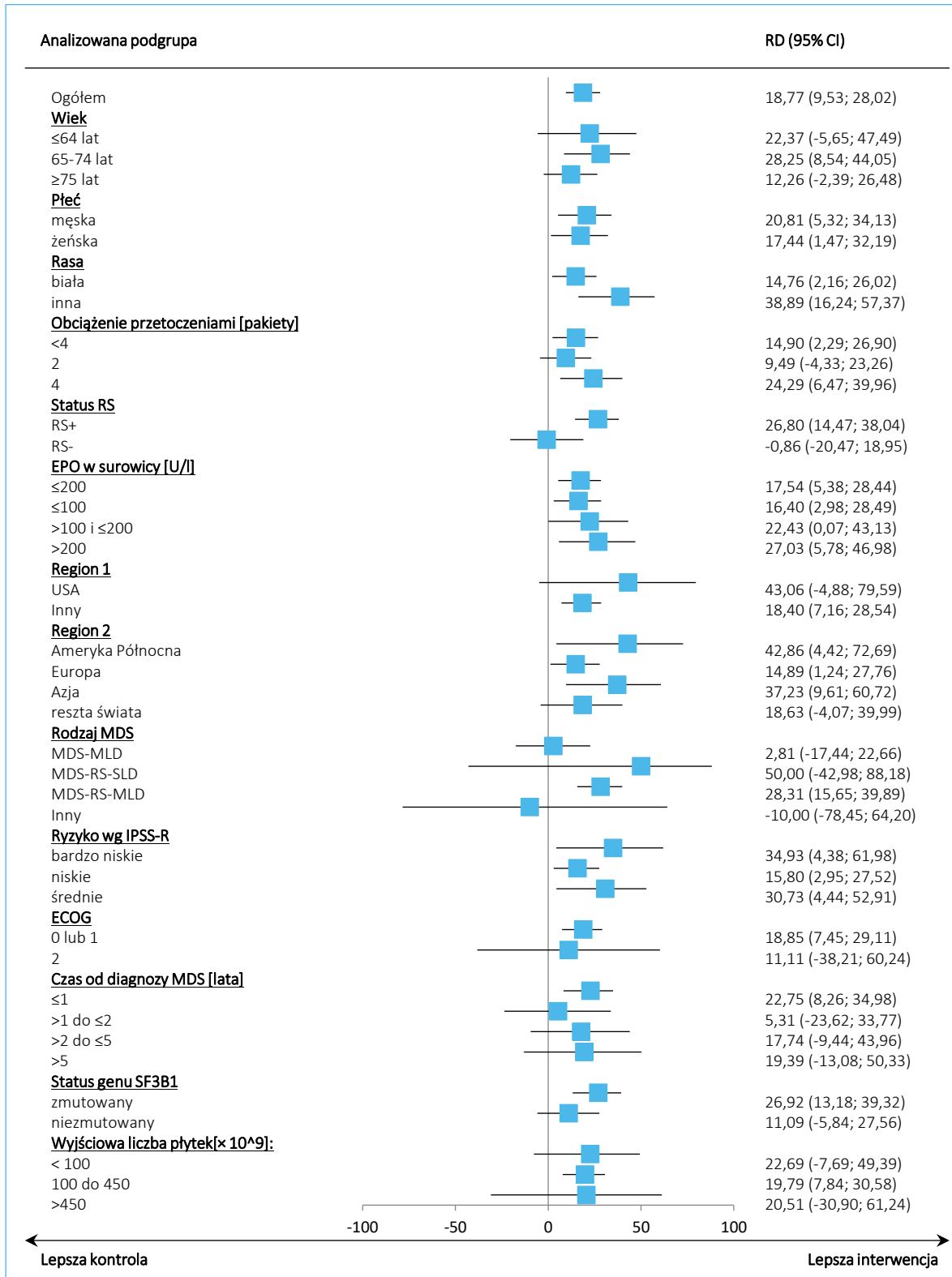
Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Wyjściowa liczba płytek: >450	4/6 (66,7%)	6/13 (46,2%)	1,44 (0,64; 3,26) p = 0,3767	0,21 (-0,26; 0,67) p = 0,3867	20,51 (-30,90; 61,24)

Analiza w podgrupach potwierdziła wyniki oceny prowadzonej w całej populacji – w większości podgrup, obserwowano podobną wielkość i kierunek efektu, co w całej analizowanej populacji. Wyjątek stanowiły wyniki w podgrupie chorych z RS- (RD = -0,86) oraz w podgrupie chorych z podtypem MDS określanym jako „inny” (RD = -10,00). Wyniki analizy w podgrupach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 12. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez >12 tygodni; LUS vs EPO, badanie COMMANDS; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (Della Porta 2024).



5.4.1.2 Czas do wystąpienia niezależnością od przetoczeń oraz czas jej trwania

Informacje odnośnie czasu do wystąpienia określonych zdarzeń związanych z przetoczeniami koncentratu czerwonych krwinek podsumowano w tabeli poniżej. Zamieszczono wyniki raportowane zarówno w publikacji *Platzbecker 2023* (analiza interim), jak i w publikacji *Della Porta 2024* (uaktualniona analiza). Dodatkowo, w tabeli przedstawiono również wyniki dodatkowej kohorcie pacjentów z innych badań, otrzymujących luspatercept, którzy kwalifikowaliby się do badania *COMMANDS* (dodatkowa kohorta przedstawiona w dokumencie *EPAR 2024*).

Tabela 28. Czas do uzyskania określonego zdarzenia związanego z przetoczeniami, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Punkt końcowy	LUS mediana (95% CI)	EPO mediana (95% CI)	HR (95% CI)
Czas do RBC-TI ≥ 12 tyg. (<i>Platzbecker 2023</i>)	Średnia: 6,9 (SD: 15,6) [dni]	Średnia: 8,8 (SD: 15,6) [dni]	MD* = -1,90 (-5,43; 1,63); p = 0,2909
Czas do RBC-TI ≥ 12 tyg. (<i>Della Porta 2024</i>)	Średnia: 6,9 (SD: 15,6) [dni]	Średnia: 9,7 (SD: 20,7) [dni]	MD* = -2,80 (-6,60; 1,00); p = 0,1485
Czas do RBC-TI ≥ 12 tyg. (<i>EPAR 2024</i>)	1,0 (zakres: 1,0; 75) [dni]	1,0 (zakres: 1,0; 85) [dni]	bd.
Czas do RBC-TI ≥ 12 tyg., dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)		1,0 (zakres: 1,0; 43,0) [dni] N = 15	
Czas trwania odpowiedzi w ramach głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 tyg. i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24) (<i>Platzbecker 2023</i>)	75 (47; 96) [tyg.]	64 (35; 75)	bd., p = 0,26
Czas trwania odpowiedzi w ramach głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 tyg. i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24) (<i>EPAR 2024</i>)	71,9 (39,9; 83,9) N = 110	55,6 (39,9; 77,9) N = 63	bd.
Czas trwania odpowiedzi w ramach głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 tyg. i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24), dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)		50,1 (21,9; 72,7) [tyg.] N = 22	
Czas trwania RBC-TI ≥ 12 tyg. (<i>Platzbecker 2023</i>)	126,6 (108,3; NO) [tyg.]	77,0 (39,0; NO) [tyg.]	0,456 (0,260; 0,798)
Czas trwania RBC-TI ≥ 12 tyg. (<i>Della Porta 2024</i>)	126,6 (93,0; NO) [tyg.] N = 124	89,7 (62,9; 157,3) [tyg.] N = 88	0,61 (0,40; 0,95), p = 0,026
Czas trwania RBC-TI ≥ 12 tyg., dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)		73,0 (35,9; 131,0) [dni] N = 15	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w publikacji *Platzbecker 2023* średni czas do uzyskania niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni w grupie luspaterceptu wynosił 6,9 (SD: 15,6) dni i był krótszy niż

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

w grupie kontrolnej, gdzie wynosił 8,8 (SD: 15,6) dni – różnice pomiędzy grupami nie były jednak statystycznie (p = 0,2909, obliczenia własne). Podobne wyniki raportowano w dłuższym okresie obserwacji, gdzie mediana czasu do uzyskania niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni w grupie luspaterceptu nie uległa zmianie (6,9 [SD: 15,6] dni), natomiast w grupie kontrolnej wzrosła do 9,7 (SD: 20,7) dni (brak istotnych różnic pomiędzy grupami, p = 0,1485).

Czas trwania niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni był wyraźnie dłuższy wśród chorych leczonych luspaterceptem, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę: mediana 126,6 (95% CI: 108,3; NO) vs 77,0 (95% CI: 39,0; NO), a ryzyko utraty niezależności było istotnie mniejsze wśród pacjentów z grupy LUS: HR = 0,456 (95% CI: 0,260; 0,798). Podobne wyniki wskazywano również w dłuższym okresie obserwacji (*Della Porta 2024*): HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,95), p = 0,026.

5.4.1.2.1 Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych

W publikacji *Platzbecker 2023* oraz w publikacji *Della Porta 2024* przedstawiono wyniki analizy czasu trwania niezależności od przetoczeń utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, w całym okresie leczenia, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe obciążenie przetoczeniami, obecność RS, wyjściowe stężenie erytropoetyny oraz status genu SF3B1 dla czasu trwania niezależności od przetoczeń. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tyg., LUS vs EPO, badanie COMMANDS.

Podgrupa	LUS, mediana [tydz.]	EPO, mediana [tydz.]	HR (95% CI)
Platzbecker 2023			
Obciążenie przetoczeniami: <4	126,6 (IQR: 48,3; NO)	89,7 (IQR: 35,1; NO)	0,662 (0,366; 1,197)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	112,7 (IQR: 29,9; NO)	36,6 (IQR: 14,6; 62,9)	0,480 (0,187; 1,233)
RS+	120,9 (IQR: 47,9; NO)	47,0 (IQR: 33,1; NO)	0,626 (0,361; 1,085)
RS-	NO (46,0; NO)	95,1 (35,3; NO)	0,492 (0,148; 1,638)
Wyjściowe stężenie erytropoetyny: ≤ 200 U/l	140,1 (IQR: 66,9; NO)	77,0 (IQR: 35,1; NO)	0,601 (0,348; 1,038)
Wyjściowe stężenie erytropoetyny: >200 do <500 U/l	48,3 (IQR: 37,0; 93,0)	23,9 (IQR: 15,9; NO)	0,624 (0,186; 2,092)
Status SF3B1: zmutowany	120,9 (IQR: 48,3; NO)	47,0 (IQR: 33,9; NO)	0,573 (0,320; 1,026)
Status SF3B1: niezmutowany	NO (IQR: 37,0; NO)	95,1 (IQR: 33,6; NO)	0,820 (0,316; 2,128)
Della Porta 2024			
Obciążenie przetoczeniami: <4	126,6 (93,0; NO)	91,1 (62,9; 157,3)	0,74 (0,46; 1,18)

Podgrupa	LUS, mediana [tydz.]	EPO, mediana [tydz.]	HR (95% CI)
Obciążenie przetoczeniami: ≥4	112,7 (45,1; NO)	62,9 (26,9; NO)	0,74 (0,33; 1,65)
RS+	120,1 (72,0; 199,3)	62,9 (38,9; 123,9)	0,70 (0,45; 1,10)
RS-	NO (135,9; NO)	95,1 (74,9; NO)	0,71 (0,27; 1,87)
Wyjściowe stężenie erytropoetyny: ≤200 U/l	128,1 (112,7; NO)	89,7 (62,9; 157,3)	0,71 (0,46; 1,10)
Wyjściowe stężenie erytropoetyny: >200 do <500 U/l	52,9 (26,7; NO)	23,9 (14,9; NO)	0,71 (0,22; 2,33)
Status SF3B1: zmutowany	120,9 (79,7; 199,3)	77,0 (39,0; 157,3)	0,70 (0,43; 1,15)
Status SF3B1: niezmutowany	NO (46,0; NO)	95,1 (63,7; NO)	0,92 (0,43; 1,99)

Ogółem, czas trwania niezależności od przetoczeń był konsekwentnie dłuższy wśród chorych otrzymujących luspatercept, o czym świadczyły wartości hazardu względnego LUS vs EPO wynoszące <1 w każdym z porównań. Ponadto warto zwrócić uwagę na podobne liczbowo wyniki w grupach wyróżnionych ze względu na obecność syderoblastów pierścieniowatych.

5.4.2 Odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E)

5.4.2.1 Odpowiedź czerwonokrwinkowa utrzymująca się przez przynajmniej 8 tygodni

Informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów, u których stwierdzono w trakcie 24-tygodniowego (Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024) lub 48-tygodniowego (EPAR 2024) okresu obserwacji odpowiedź czerwonokrwinkową trwającą przynajmniej 8 tygodni, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź HI-E trwającą ≥8 tygodni, LUS vs EPO, badanie COMMANDS.

Analiza	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24	109/147 (74,2%)	79/154 (51,3%)	1,45 (1,21; 1,73) p < 0,0001	0,23 (0,12; 0,33) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	▪ RD = 22,3 (11,8; 32,8), p < 0,0001 ▪ OR = 2,8 (1,7; 4,6)
Della Porta 2024, EPAR 2024 ocena w tyg. 1-24	135/182 (74,2%) (95% CI: 67,2%; 80,4%)	96/181 (53,0%) (95% CI: 45,5%; 60,5%)	1,40 (1,19; 1,64) p < 0,0001	0,21 (0,11; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	▪ RD = 21,5 (12,2; 30,7), p < 0,0001 ▪ OR = 2,8 (1,8; 4,5)
EPAR 2024 ocena w tyg. 1-48	126/163 (77,3%) (95% CI: 70,1%; 83,5%)	91/167 (54,5%) (95% CI: 46,6%; 62,2%)	1,42 (1,21; 1,67) p < 0,0001	0,23 (0,13; 0,33) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	▪ RD = 23,3 (13,7; 33,0) ▪ OR = 3,1 (1,9; 5,2)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)			18/22 (81,8%) (95% CI: 59,7%; 94,8%)		

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Pacjenci otrzymujący luspatercept znacznie częściej uzyskiwali odpowiedź czerwonokrwinkową na leczenie w porównaniu do pacjentów otrzymujących epoetynę: 74,2% vs 51,3%. Różnice w tych odsetkach raportowane przez autorów badania wskazywały na znamienny statystycznie efekt luspaterceptu: RD = 22,3 (95% CI: 11,8; 32,8) punktów procentowych, $p < 0,0001$. Obserwacje te potwierdziły również obliczenia własne (RR = 1,45 [95% CI: 1,21; 1,73]). Wyniki analizy interim zostały potwierdzone również w analizie głównej, gdzie odnotowano odpowiedź HI-E u 74,2% chorych z grupy luspaterceptu oraz u 53,0% z grupy EPO, RD = 21,5 (95% CI: 12,2; 30,7), $p < 0,0001$.

5.4.2.1.1 Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych

Autorzy badania *COMMANDS* (Platzbecker 2023) przedstawili również wyniki oceny odpowiedzi na leczenie HI-E utrzymującej się przez przynajmniej 8 tygodni w wybranych podgrupach chorych – wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Ogółem	109/147 (74,2%)	79/154 (51,3%)	1,45 (1,21; 1,73) $p < 0,0001$	0,23 (0,12; 0,33) NNT = 5 (3; 9) $p < 0,0001$	22,34 (11,85; 32,83)
Wiek					
Wiek: ≤ 64 lat	16/22 (72,7%)	9/19 (47,4%)	1,54 (0,90; 2,63) $p = 0,1187$	0,25 (-0,04; 0,55) $p = 0,0883$	25,36 (-6,98; 53,07)
Wiek: 65-74 lat	42/51 (82,4%)	23/56 (41,1%)	2,01 (1,43; 2,81) $p < 0,0001$	0,41 (0,25; 0,58) NNT = 3 (2; 5) $p < 0,0001$	41,28 (21,81; 57,43)
Wiek: ≥ 75 lat	51/74 (68,9%)	47/79 (59,5%)	1,16 (0,91; 1,47) $p = 0,2254$	0,09 (-0,06; 0,25) $p = 0,2216$	9,43 (-6,00; 24,65)
Płeć					
Płeć: męska	66/88 (75,0%)	41/80 (51,3%)	1,46 (1,14; 1,87) $p = 0,0024$	0,24 (0,10; 0,38) NNT = 5 (3; 11) $p = 0,0011$	23,75 (7,05; 38,10)
Płeć: żeńska	43/59 (72,9%)	38/74 (51,4%)	1,42 (1,08; 1,86) $p = 0,0113$	0,22 (0,05; 0,38) NNT = 5 (3; 19) $p = 0,0087$	21,53 (3,47; 37,40)
Rasa					
Rasa: biała	87/119 (73,1%)	63/124 (50,8%)	1,44 (1,17; 1,77) $p = 0,0005$	0,22 (0,10; 0,34) NNT = 5 (3; 10) $p = 0,0002$	22,30 (9,22; 34,13)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Rasa: inna	22/28 (78,6%)	16/30 (53,3%)	1,47 (1,00; 2,17) p = 0,0495	0,25 (0,02; 0,49) NNT = 4 (3; 56) p = 0,0349	25,24 (0,00; 48,20)
Obciążenie przetoczeniami					
Obciążenie przetoczeniami: <4	71/92 (77,2%)	44/90 (48,9%)	1,58 (1,24; 2,00) p = 0,0002	0,28 (0,15; 0,42) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	28,29 (12,92; 41,48)
Obciążenie przetoczeniami: 2	51/60 (85,0%)	35/63 (55,6%)	1,53 (1,20; 1,95) p = 0,0007	0,29 (0,14; 0,45) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0002	29,44 (11,40; 44,68)
Obciążenie przetoczeniami: ≥4	38/55 (69,1%)	35/64 (54,7%)	1,26 (0,95; 1,68) p = 0,1074	0,14 (-0,03; 0,32) p = 0,1019	14,40 (-3,57; 31,46)
Obecność RS					
RS+	84/108 (77,8%)	52/112 (46,4%)	1,68 (1,34; 2,09) p < 0,0001	0,31 (0,19; 0,43) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	31,35 (17,97; 43,29)
RS-	25/39 (64,1%)	27/41 (65,9%)	0,97 (0,71; 1,34) p = 0,8697	-0,02 (-0,23; 0,19) p = 0,8696	-1,75 (-22,93; 19,48)
EPO w surowicy					
EPO w surowicy: ≤200	94/118 (79,7%)	69/121 (57,0%)	1,40 (1,17; 1,67) p = 0,0003	0,23 (0,11; 0,34) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001	22,64 (9,73; 33,97)
EPO w surowicy: ≤100	73/85 (85,9%)	57/87 (65,5%)	1,31 (1,10; 1,56) p = 0,0025	0,20 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0013	20,37 (5,66; 33,00)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	21/33 (63,6%)	12/34 (35,3%)	1,80 (1,07; 3,04) p = 0,0272	0,28 (0,05; 0,51) NNT = 4 (2; 19) p = 0,0156	28,34 (3,23; 50,58)
EPO w surowicy: >200	15/29 (51,7%)	10/33 (30,3%)	1,71 (0,91; 3,19) p = 0,0939	0,21 (-0,03; 0,45) p = 0,0804	21,42 (-4,15; 44,66)
Region 1					
Region1: USA	5/7 (71,4%)	2/9 (22,2%)	3,21 (0,87; 11,90) p = 0,0804	0,49 (0,06; 0,92) NNT = 3 (2; 17) p = 0,0252	49,21 (-6,31; 84,04)
Region1: Inny	104/140 (74,3%)	77/145 (53,1%)	1,40 (1,17; 1,68) p = 0,0003	0,21 (0,10; 0,32) NNT = 5 (4; 10) p = 0,0001	21,18 (8,95; 32,01)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	8/12 (66,7%)	3/14 (21,4%)	3,11 (1,06; 9,16) p = 0,0394	0,45 (0,11; 0,79) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0096	45,24 (3,60; 75,15)
Region2: Europa	67/88 (76,1%)	46/91 (50,6%)	1,51 (1,19; 1,90) p = 0,0006	0,26 (0,12; 0,39) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0002	25,59 (10,40; 39,02)

Reblozył (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Region2: Azja	10/11 (90,9%)	11/17 (64,7%)	1,40 (0,94; 2,09) p = 0,0938	0,26 (-0,02; 0,55) p = 0,0702	26,20 (-10,37; 55,10)
Region2: reszta świata	24/36 (66,7%)	19/32 (59,4%)	1,12 (0,78; 1,62) p = 0,5374	0,07 (-0,16; 0,30) p = 0,5335	7,29 (-16,94; 31,01)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	27/40 (67,5%)	24/38 (63,2%)	1,07 (0,77; 1,48) p = 0,6879	0,04 (-0,17; 0,25) p = 0,6869	4,34 (-17,19; 25,69)
MDS-RS-SLD	2/2 (100,0%)	3/6 (50,0%)	1,67 (0,68; 4,09) p = 0,2644	0,50 (-0,06; 1,06) p = 0,0808	50,00 (-42,98; 88,18)
MDS-RS-MLD	80/104 (76,9%)	46/102 (45,1%)	1,71 (1,34; 2,17) p < 0,0001	0,32 (0,19; 0,44) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	31,83 (17,86; 44,11)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo niskie	12/13 (92,3%)	8/13 (61,5%)	1,50 (0,95; 2,37) p = 0,0824	0,31 (0,01; 0,61) NNT = 4 (2; 163) p = 0,0455	30,77 (-3,71; 61,91)
IPSS-R: niskie	73/101 (72,3%)	60/116 (51,7%)	1,40 (1,13; 1,73) p = 0,0021	0,21 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0014	20,55 (6,04; 32,97)
IPSS-R: średnie	23/31 (74,2%)	10/23 (43,5%)	1,71 (1,02; 2,84) p = 0,0400	0,31 (0,05; 0,56) NNT = 4 (2; 19) p = 0,0180	30,72 (2,58; 54,85)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	107/144 (74,3%)	69/138 (50,0%)	1,49 (1,23; 1,80) p < 0,0001	0,24 (0,13; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	24,31 (12,69; 35,14)
ECOG: 2	2/3 (66,7%)	10/16 (62,5%)	1,07 (0,44; 2,59) p = 0,8864	0,04 (-0,54; 0,63) p = 0,8888	4,17 (-56,97; 49,76)
Czas od diagnozy MDS					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	58/79 (73,4%)	59/106 (55,7%)	1,32 (1,06; 1,64) p = 0,0118	0,18 (0,04; 0,31) NNT = 6 (4; 24) p = 0,0104	17,76 (2,52; 31,05)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	12/20 (60,0%)	6/15 (40,0%)	1,50 (0,73; 3,07) p = 0,2668	0,20 (-0,13; 0,53) p = 0,2320	20,00 (-14,36; 51,04)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	25/29 (86,2%)	6/18 (33,3%)	2,59 (1,32; 5,05) p = 0,0054	0,53 (0,28; 0,78) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001	52,87 (21,53; 75,24)
Czas od diagnozy MDS: >5	14/19 (73,7%)	8/15 (53,3%)	1,38 (0,80; 2,38) p = 0,2445	0,20 (-0,12; 0,52) p = 0,2138	20,35 (-14,82; 52,40)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	75/92 (81,5%)	46/88 (52,3%)	1,56 (1,25; 1,95) p < 0,0001	0,29 (0,16; 0,42) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	29,25 (14,47; 42,15)

Reblozyl (luspatercept)

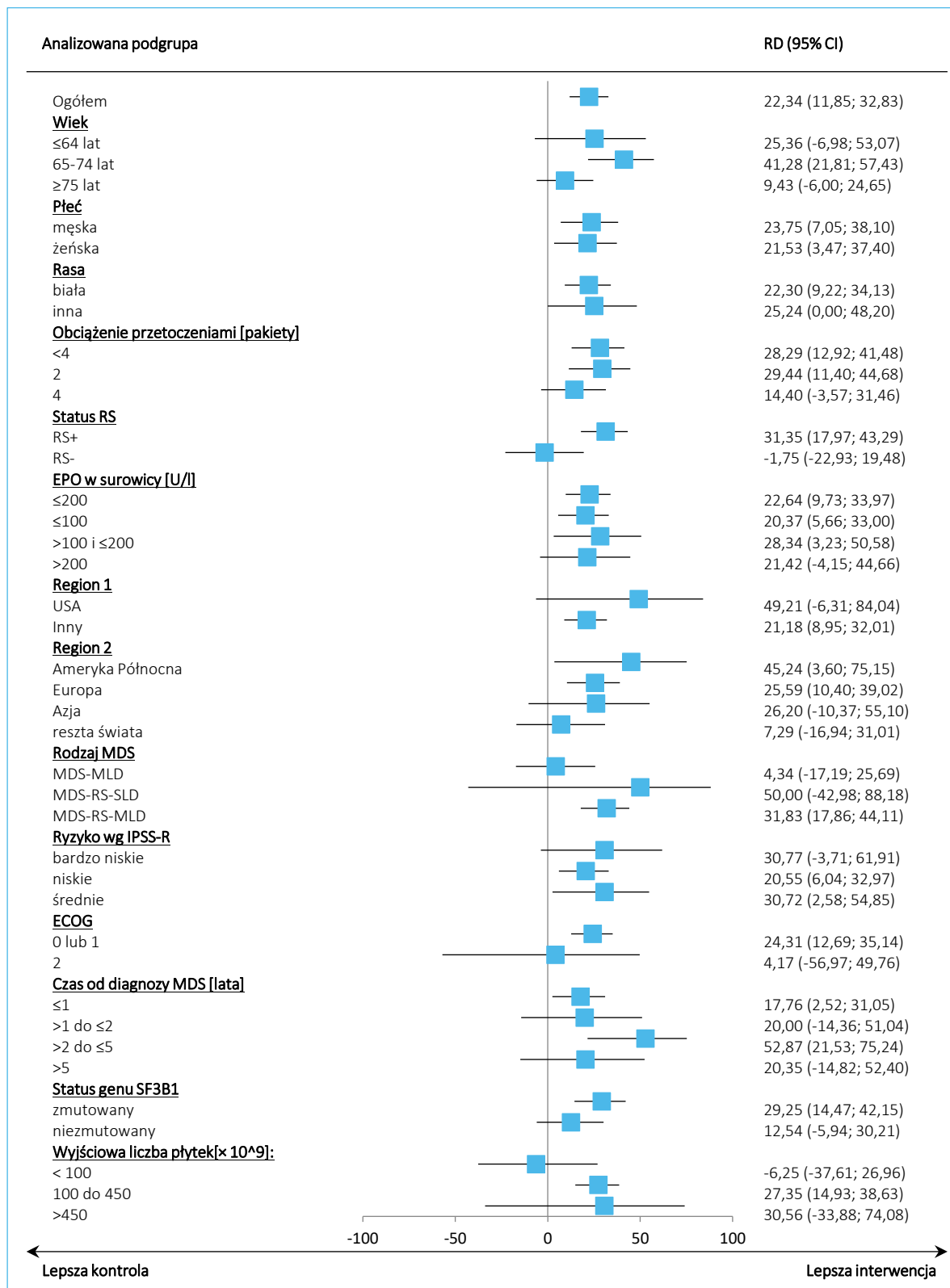
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Status genu SF3B1: niezmutowany	34/53 (64,2%)	32/62 (51,6%)	1,24 (0,91; 1,70) p = 0,1746	0,13 (-0,05; 0,30) p = 0,1705	12,54 (-5,94; 30,21)
Wyjściowa liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	11/22 (50,0%)	9/16 (56,3%)	0,89 (0,49; 1,62) p = 0,7010	-0,06 (-0,38; 0,26) p = 0,7023	-6,25 (-37,61; 26,96)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	95/121 (78,5%)	66/129 (51,2%)	1,53 (1,27; 1,86) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	27,35 (14,93; 38,63)
Wyjściowa liczba płytek: >450	3/4 (75,0%)	4/9 (44,4%)	1,69 (0,67; 4,25) p = 0,2670	0,31 (-0,23; 0,84) p = 0,2623	30,56 (-33,88; 74,08)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości przeprowadzonych porównań obserwowano podobny kierunek efektu, co w całej analizowanej populacji (większy odsetek pacjentów z odpowiedzią po stronie luspaterceptu), a obserwowane różnice względem grupy placebo były istotne statystycznie. Wyjątek stanowiła ocena w podgrupach wyróżnionych według statusu RS oraz wyjściowej liczby płytek krwi, gdzie odnotowano zmianę kierunku efektu. W podgrupie chorych RS+ obserwowano istotny efekt wskazujący na korzyść luspaterceptu – efekt był wyższy niż w całej populacji: RD = 31,35 (95% CI: 17,97; 43,29), natomiast w podgrupie RS- obserwowano liczbowo mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią HI-E po stronie luspaterceptu, ale wynik nie był znamieny statystycznie: -1,75 (95% CI: -22,93; 19,48). Również wśród pacjentów z wyjściową liczbą płytek krwi < 100 $\times 10^9/l$ obserwowano mniejszy odsetek chorych z odpowiedzią po stronie luspaterceptu, jednak różnice w porównaniu z grupą EPO również nie były znamienne: RD = -6,25 (95% CI: -37,61; 26,96). Wyniki analizy podgrup podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 13. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów



Również, w ramach uaktualnionej analizy raportowanej w publikacji *Della Porta 2024*, przedstawiono wyniki analizy w podgrupach – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uaktualniona analiza (*Della Porta 2024*).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Ogółem	135/182 (74,2%)	96/181 (53,0%)	1,40 (1,19; 1,64) p < 0,0001	0,21 (0,11; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	21,46 (12,18; 30,74)
Wiek					
Wiek: ≤ 64 lat	18/27 (66,7%)	11/25 (44,0%)	1,52 (0,90; 2,54) p = 0,1148	0,23 (-0,04; 0,49) p = 0,0919	22,67 (-6,23; 48,03)
Wiek: 65-74 lat	54/68 (79,4%)	29/66 (43,9%)	1,81 (1,34; 2,44) p = 0,0001	0,35 (0,20; 0,51) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	35,47 (18,30; 50,28)
Wiek: ≥ 75 lat	63/87 (72,4%)	56/90 (62,2%)	1,16 (0,95; 1,43) p = 0,1504	0,10 (-0,04; 0,24) p = 0,1457	10,19 (-3,82; 23,92)
Płeć					
Płeć: męska	82/109 (75,2%)	50/92 (54,4%)	1,38 (1,12; 1,72) p = 0,0032	0,21 (0,08; 0,34) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0017	20,88 (5,32; 33,96)
Płeć: żeńska	53/73 (72,6%)	46/89 (51,7%)	1,40 (1,10; 1,80) p = 0,0066	0,21 (0,06; 0,35) NNT = 5 (3; 16) p = 0,0049	20,92 (3,75; 35,35)
Rasa					
Rasa: biała	105/146 (71,9%)	75/143 (52,5%)	1,37 (1,14; 1,65) p = 0,0009	0,19 (0,09; 0,30) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0005	19,47 (7,44; 30,49)
Rasa: inna	30/36 (83,3%)	21/38 (55,3%)	1,51 (1,09; 2,08) p = 0,0122	0,28 (0,08; 0,48) NNT = 4 (3; 13) p = 0,0058	28,07 (6,48; 47,69)
Obciążenie przetoczeniami					
Obciążenie przetoczeniami: <4	90/118 (76,3%)	58/111 (52,3%)	1,46 (1,19; 1,79) p = 0,0003	0,24 (0,12; 0,36) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	24,02 (10,63; 36,14)
Obciążenie przetoczeniami: 2	66/81 (81,5%)	48/82 (58,5%)	1,39 (1,13; 1,72) p = 0,0020	0,23 (0,09; 0,37) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0010	22,94 (6,83; 36,57)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	45/64 (70,3%)	38/70 (54,3%)	1,30 (0,99; 1,69) p = 0,0580	0,16 (0,00; 0,32) p = 0,0521	16,03 (-0,80; 32,31)
Obecność RS					

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
RS+	103/133 (77,4%)	63/130 (48,5%)	1,60 (1,31; 1,95) p < 0,0001	0,29 (0,18; 0,40) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	28,98 (16,81; 40,15)
RS-	32/49 (65,3%)	33/50 (66,0%)	0,99 (0,74; 1,32) p = 0,9421	-0,01 (-0,19; 0,18) p = 0,9421	-0,69 (-19,60; 18,20)
EPO w surowicy					
EPO w surowicy: ≤200	117/145 (80,7%)	86/144 (59,7%)	1,35 (1,16; 1,58) p = 0,0002	0,21 (0,11; 0,31) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001	20,97 (9,76; 31,20)
EPO w surowicy: ≤100	89/103 (86,4%)	73/106 (68,9%)	1,25 (1,08; 1,46) p = 0,0029	0,18 (0,07; 0,29) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0018	17,54 (4,65; 28,74)
EPO w surowicy: >100 i ≤200	28/42 (66,7%)	13/38 (34,2%)	1,95 (1,19; 3,18) p = 0,0076	0,32 (0,12; 0,53) NNT = 4 (2; 9) p = 0,0022	32,46 (9,15; 52,20)
EPO w surowicy: >200	18/37 (48,7%)	10/37 (27,0%)	1,80 (0,96; 3,36) p = 0,0650	0,22 (0,00; 0,43) NNT = 5 (3; 1285) p = 0,0492	21,62 (-0,92; 42,68)
Region 1					
Region1: USA	6/8 (75,0%)	2/9 (22,2%)	3,38 (0,93; 12,21) p = 0,0638	0,53 (0,12; 0,93) NNT = 2 (2; 9) p = 0,0106	52,78 (-0,15; 85,54)
Region1: Inny	129/174 (74,1%)	94/172 (54,7%)	1,36 (1,15; 1,60) p = 0,0002	0,19 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p = 0,0001	19,49 (8,57; 29,41)
Region 2					
Region2: Ameryka Północna	10/14 (71,4%)	3/14 (21,4%)	3,33 (1,16; 9,59) p = 0,0255	0,50 (0,18; 0,82) NNT = 2 (2; 6) p = 0,0022	50,00 (10,24; 78,62)
Region2: Europa	83/111 (74,8%)	56/108 (51,9%)	1,44 (1,17; 1,78) p = 0,0007	0,23 (0,11; 0,35) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0003	22,92 (8,71; 35,42)
Region2: Azja	15/16 (93,8%)	15/23 (65,2%)	1,44 (1,04; 1,99) p = 0,0282	0,29 (0,06; 0,51) NNT = 4 (2; 18) p = 0,0141	28,53 (0,07; 52,56)
Region2: reszta świata	27/41 (65,9%)	22/36 (61,1%)	1,08 (0,77; 1,52) p = 0,6678	0,05 (-0,17; 0,26) p = 0,6662	4,74 (-17,86; 26,38)
Rodzaj MDS wg klasyfikacji WHO					
MDS-MLD	34/50 (68,0%)	30/47 (63,8%)	1,07 (0,80; 1,42) p = 0,6658	0,04 (-0,15; 0,23) p = 0,6648	4,17 (-15,06; 23,87)
MDS-RS-SLD	2/2 (100,0%)	3/6 (50,0%)	1,67 (0,68; 4,09) p = 0,2644	0,50 (-0,06; 1,06) p = 0,0808	50,00 (-42,98; 88,18)
MDS-RS-MLD	98/127 (77,2%)	56/118 (47,5%)	1,63 (1,32; 2,01) p < 0,0001	0,30 (0,18; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	29,71 (17,12; 41,18)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy: RD (95% CI)
Inny	1/2 (50,0%)	3/5 (60,0%)	0,83 (0,18; 3,96) p = 0,8188	-0,10 (-0,92; 0,72) p = 0,8100	-10,00 (-78,45; 64,20)
Ryzyko związane z chorobą wg skali IPSS-R					
IPSS-R: bardzo niskie	14/16 (87,5%)	11/17 (64,7%)	1,35 (0,91; 2,01) p = 0,1362	0,23 (-0,05; 0,51) p = 0,1094	22,79 (-9,89; 51,29)
IPSS-R: niskie	94/130 (72,3%)	71/133 (53,4%)	1,35 (1,12; 1,64) p = 0,0019	0,19 (0,07; 0,30) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0012	18,92 (5,87; 30,31)
IPSS-R: średnie	26/34 (76,5%)	13/29 (44,8%)	1,71 (1,09; 2,66) p = 0,0186	0,32 (0,09; 0,55) NNT = 4 (2; 12) p = 0,0071	31,64 (6,55; 54,37)
ECOG					
ECOG: 0 lub 1	132/178 (74,2%)	85/163 (52,2%)	1,42 (1,20; 1,69) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	22,01 (11,61; 32,10)
ECOG: 2	3/4 (75,0%)	11/18 (61,1%)	1,23 (0,62; 2,41) p = 0,5522	0,14 (-0,34; 0,62) p = 0,5710	13,89 (-41,99; 52,10)
Czas od diagnozy MDS					
Czas od diagnozy MDS: ≤1	77/103 (74,8%)	70/123 (56,9%)	1,31 (1,09; 1,59) p = 0,0050	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0039	17,85 (3,33; 29,85)
Czas od diagnozy MDS: >1 do ≤2	15/26 (57,7%)	10/21 (47,6%)	1,21 (0,69; 2,11) p = 0,4991	0,10 (-0,19; 0,39) p = 0,4897	10,07 (-19,08; 37,98)
Czas od diagnozy MDS: >2 do ≤5	26/31 (83,9%)	8/22 (36,4%)	2,31 (1,30; 4,09) p = 0,0043	0,48 (0,24; 0,71) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	47,51 (17,08; 69,85)
Czas od diagnozy MDS: >5	17/22 (77,3%)	8/15 (53,3%)	1,45 (0,86; 2,45) p = 0,1662	0,24 (-0,07; 0,55) p = 0,1267	23,94 (-7,95; 54,31)
Status genu SF3B1					
Status genu SF3B1: zmutowany	92/114 (80,7%)	54/101 (53,5%)	1,51 (1,23; 1,85) p < 0,0001	0,27 (0,15; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	27,24 (13,98; 39,32)
Status genu SF3B1: niezmutowany	42/65 (64,6%)	38/72 (52,8%)	1,22 (0,92; 1,62) p = 0,1611	0,12 (-0,05; 0,28) p = 0,1565	11,84 (-4,96; 28,14)
Wyjściowa liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]					
Wyjściowa liczba płytek: < 100	15/26 (57,7%)	12/20 (60,0%)	0,96 (0,59; 1,56) p = 0,8744	-0,02 (-0,31; 0,26) p = 0,8746	-2,31 (-30,76; 27,06)
Wyjściowa liczba płytek: 100 do 450	116/149 (77,9%)	78/148 (52,7%)	1,48 (1,24; 1,76) p < 0,0001	0,25 (0,15; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	25,15 (13,44; 35,65)
Wyjściowa liczba płytek: >450	4/6 (66,7%)	6/13 (46,2%)	1,44 (0,64; 3,26) p = 0,3767	0,21 (-0,26; 0,67) p = 0,3867	20,51 (-30,90; 61,24)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

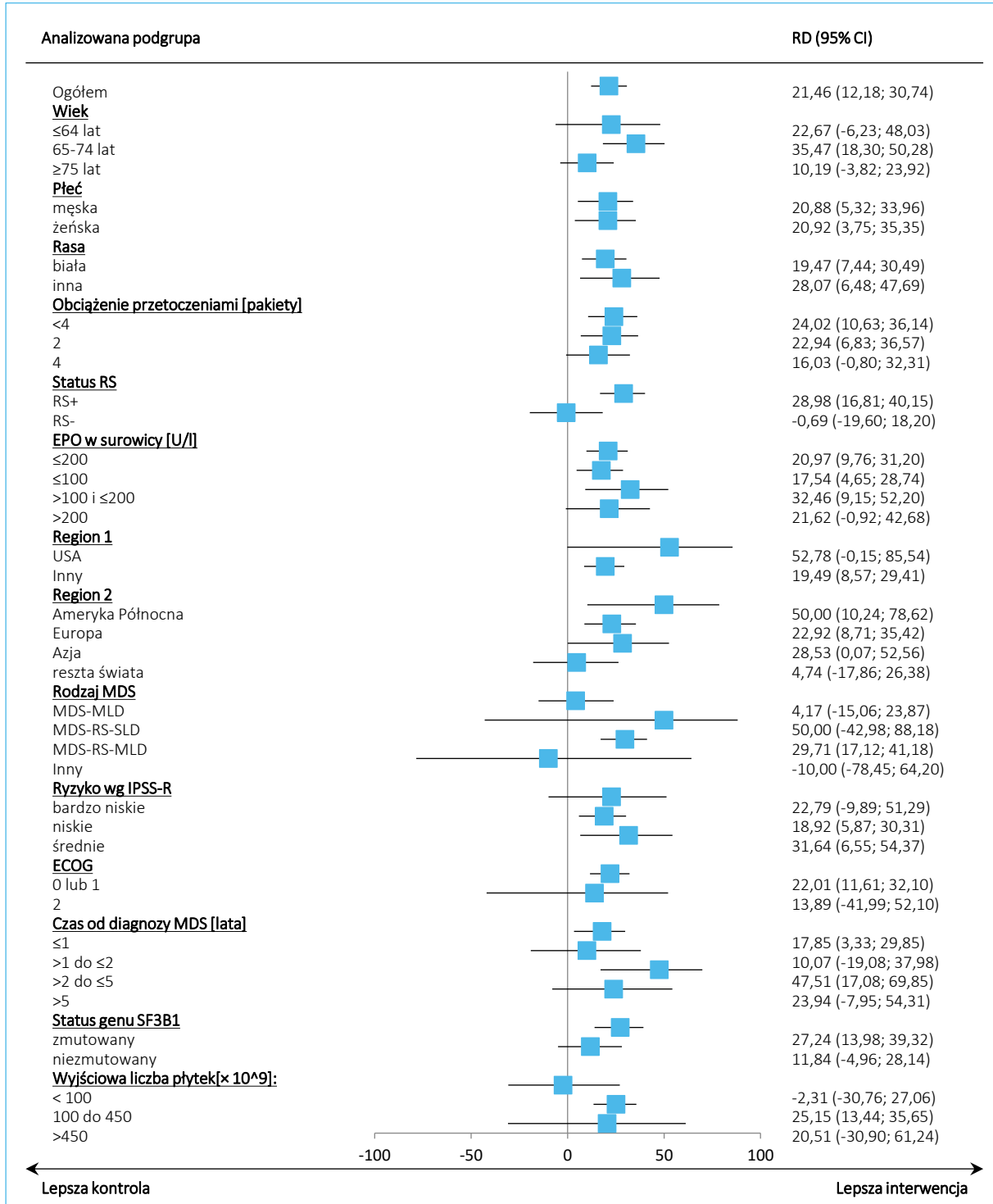
Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Analiza w podgrupach prowadzona w ramach uaktualnionej oceny skuteczności (*Della Porta 2024*) również w większości przypadków wskazywała na taki sam kierunek efektu i jego istotność – wyjątek stanowiły podgrupy RS-, innego rodzaju MDS oraz podgrupa chorych z wyjściową liczbą płytek $<100 \times 10^9$ – w ramach tych podgrup odnotowano mniejszy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź w grupie luspaterceptu, ale różnice nie były znamienne statystycznie.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie COMMANDS, podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uaktualniona analiza (Della Porta 2024).



5.4.2.2 Czas do uzyskania odpowiedzi czerwonokrwinkowej utrzymująca się przez przynajmniej 8 tygodni

Autorzy badania *COMMANDS* przedstawili również informacje o średnim czasie do uzyskania odpowiedzi HI-E, która utrzymywała się przez przynajmniej 8 tygodni – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Średni czas do uzyskania odpowiedzi czerwonokrwinkowej trwającej ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Punkt końcowy	LUS średnia (SD), N [dni]	EPO średnia (SD), N [dni]	MD (95% CI)*
Czas do uzyskania odpowiedzi HI-E trwającej ≥ 8 tyg.			
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-24	17,10 (29,30) N = 147	27,00 (33,90) N = 154	-9,90 (-17,05;-2,75) p = 0,0066
<i>Della Porta 2024</i> ; ocena w tyg. 1-24	15,5 (27,5) N = 182 Mediana: 1,0 (zakres: 1,0; 113,0) (<i>EPAR 2024</i>)	25,1 (32,7) N = 181 Mediana: 6,0 (zakres: 1,0; 108,0) (<i>EPAR 2024</i>)	-9,60 (-15,82;-3,38) p = 0,0025
Dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)		Mediana: 1,0 (zakres: 1,0; 43,0) N = 22	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średni czas do uzyskania opisywanej odpowiedzi na leczenie był znacznie krótszy w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: 17,10 (SD: 29,30) dni vs 27,00 (SD: 33,90) dni – różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie, MD = -9,90 (95% CI: -17,05; -2,75), p = 0,0066. W dłuższym okresie obserwacji (dane z publikacji *Della Porta 2024*) średni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E wynosił 15,5 (SD: 27,5) dni vs 25,1 (SD: 32,7) dni, MD = -9,60 (95% CI: -15,82; -3,38), p = 0,0025.

W ramach oceny raportowanej w opracowaniu *EPAR 2024* raportowano medianę czasu do uzyskania odpowiedzi HI-E – była ona około 6-krotnie krótsza w grupie luspaterceptu, w porównaniu z grupą kontrolną: 1,0 (zakres: 1,0-113,0) dni vs 6,0 (zakres: 1,0-108,0) dni. W dodatkowej analizie raportowanej w opracowaniu *EPAR 2024*, w której przedstawiono wyniki dla 22 chorych otrzymujących luspatercept w ramach innych badań, ale którzy kwalifikowaliby się do badania *COMMANDS*, raportowana mediana była zbliżona do tej obserwowanej w ramieniu LUS badania *COMMANDS* (1,0 dni [zakres: 1,0-43,0 dni]).

5.4.3 Odpowiedź neutrofilowa (HI-N) oraz płytkowa (HI-P)

W ramach doniesienia *Garcia-Manero 2024* oraz opracowania *EPAR 2024* raportowano dodatkowe punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź neutrofilową (HI-N) oraz płytkową

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

(HI-P). Odpowiedź neutrofilowa została zdefiniowana podobnie jak odpowiedź czerwonokrwinkowa, przy czym wymagano 100% zwiększenia liczby neutrofilów przy jednoczesnym wzroście ich ogólnej liczby do poziomu $> 0,5 \times 10^9/l$, które musiały się utrzymywać przez przynajmniej 8 tygodni. W ocenie wykorzystywano jedynie badania laboratoryjne wykonywane centralnie, i uwzględniono jedynie pacjentów z wyjściowym poziomem neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/l$ (N = 15 w ramieniu LUS, N = 16 w ramieniu EPO). Z kolei, odpowiedź płytkową definiowano jako zwiększenie liczby płytek $\geq 30 \times 10^9/l$ u pacjentów, którzy wyjściowo mieli liczbę płytek $> 20 \times 10^9/l$, utrzymujące się przez przynajmniej 8 tygodni. Podobnie jak w przypadku oceny odpowiedzi neutrofilowej, rozpatrywano jedynie wyniki badań laboratoryjnych prowadzonych centralnie, i analizę prowadzono wśród pacjentów z wyjściową liczbą płytek $< 100 \times 10^9/l$ (N = 26 oraz N = 20, odpowiednio w grupach LUS oraz EPO).

Tabela 34. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź neutrofilową oraz płytkową, trwające ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (Garcia-Manero 2024, EPAR 2024).

Punkt końcowy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Odpowiedź neutrofilowa HI-N (1-24 tyg.)	5/15 (33,3%) (95% CI: 11,8%; 61,6%)	4/16 (25,0%) (95% CI: 7,3%; 52,4%)	1,33 (0,44; 4,05) p = 0,6115	0,08 (-0,24; 0,40) p = 0,6089	▪ RD = 8,4 (-47,0; 30,2) p = 0,6604
Odpowiedź płytkowa HI-P (1-24 tyg.)	11/26 (42,3%) (95% CI: 23,4%; 63,1%)	6/20 (30,0%) (95% CI: 11,9%; 54,3%)	1,41 (0,63; 3,16) p = 0,4032	0,12 (-0,15; 0,40) p = 0,3828	▪ RD = 13,7 (-16,4; 43,8) p = 0,1952

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu dodatkowych rodzajów odpowiedzi na leczenie obserwowano liczbowo większy odsetek pacjentów, którzy takie odpowiedzi uzyskiwali, po stronie luspaterceptu – ale w obu przeprowadzonych porównaniach różnice względem grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie ($p = 0,6604$ oraz $p = 0,1952$, należy mieć na uwadze bardzo małą liczebność ocenianych grup, co mogło ograniczać możliwość oceny statystycznej różnic pomiędzy grupami) oraz, że głównym celem leczenia jest stymulacja erytropoezy.

5.4.4 Obciążenie przetoczeniami

5.4.4.1 Średnie obciążenie przetoczeniami

Informacje odnośnie obciążenia pacjentów przetoczeniami (liczby jednostek koncentratu czerwonych krwinek stosowanych u pacjenta) w trakcie leczenia prowadzonego w ramach badania *COMMANDS* podsumowano w tabeli poniżej. Dane pochodziły zarówno z publikacji prezentującej wyniki analizy

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

interim (*Platzbecker 2023*), jak i analizy uaktualnionej (publikacja *Della Porta 2024* oraz opracowanie *EPAR 2024*).

Tabela 35. Średnie obciążenie przetoczeniami w trakcie 24 tygodni, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Analiza	LUS średnia (SD), N	EPO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Średnie obciążenie przetoczeniami [liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek]			
<i>Platzbecker 2023</i> , ocena w tyg. 1-24	3,90 (6,00) N = 147	5,40 (6,50) N = 154	-1,50 (-2,91; -0,09) p = 0,0374
<i>Della Porta 2024</i> , <i>EPAR 2024</i> , ocena w tyg. 1-24	3,80 (5,90) N = 182 Mediana: 1,0 (zakres: 0; 24,0)	5,20 (6,36) N = 181 Mediana: 3,0 (zakres: 0; 37,0)	-1,40 (-2,66; -0,14) p = 0,0297
Dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)		2,9 (4,48) Mediana: 0,0 (zakres: 0,0; 14,0), N = 22	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obserwowano istotnie mniejsze obciążenie przetoczeniami w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę: średnia liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek odpowiednio w tych grupach wynosiła 3,90 (SD: 6,00) oraz 5,40 (SD: 6,50), co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD = -1,50 (95% CI: -2,91; -0,09), p = 0,0374. Uaktualniona analiza prezentowana w ramach publikacji *Della Porta 2024* przyniosła podobne rezultaty: MD = -1,40 (95% CI: -2,66; -0,14), p = 0,0297. Ponadto, w dodatkowej kohorcie pacjentów otrzymujących luspatercept w ramach innych badań, którzy kwalifikowaliby się do badania *COMMANDS*, średnie obciążenie przetoczeniami było zbliżone do tego obserwowanego w kohorcie LUS badania *COMMANDS*.

5.4.4.2 Czas do pierwszego przetoczenia

Czas do pierwszego przetoczenia (rozpatrywany w czasie od początku leczenia do jego zakończenia) raportowano zarówno w publikacji *Platzbecker 2023*, jak również w publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Średni czas do pierwszego przetoczenia czerwonych krwinek, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Punkt końcowy	LUS Mediana (95% CI) [dni], N	EPO Mediana (95% CI) [dni], N	HR (95% CI)
Czas do pierwszego przetoczenia, <i>Platzbecker 2023</i>	168 (64; 323)	42 (22; 55)	0,557 (0,415; 0,747), p < 0,0001
Czas do pierwszego przetoczenia (<i>Della Porta 2024</i>)	155,0 (80,0; 266,0) N = 116	42,0 (23,0; 55,0) N = 137	0,58 (0,45; 0,75), p < 0,0001

Rebzozył (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Punkt końcowy	LUS	EPO	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [dni], N	Mediana (95% CI) [dni], N	
Czas do pierwszego przetoczenia, dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)		252,0 (21,0; 512,0) N = 18	

Czas do pierwszego przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek był istotnie wydłużony wśród chorych otrzymujących luspatercept: mediana 168 (95% CI: 64; 323) dni w porównaniu do 42 (95% CI: 22; 55) dni w grupie epoetyny, HR = 0,557 (95% CI: 0,415; 0,747), $p < 0,0001$. Zbliżone wyniki raportowano w uaktualnionej analizie prezentowanej w publikacji *Della Porta 2024*: HR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75), $p < 0,0001$. W dodatkowej kohorcie 18 pacjentów otrzymujących luspatercept w ramach innych badań, którzy kwalifikowaliby się do badania *COMMANDS*, obserwowano nieco wyższą medianę czasu do pierwszego przetoczenia, z większą zmiennością: 252 dni (zakres: 21 do 512 dni).

Ogółem, w ramach uaktualnionej analizy raportowanej w doniesieniu *Garcia-Manero 2024* (odcięcie danych 31 marca 2023 roku) raportowano, że przetoczenia czerwonych krwinek zastosowano u 116/182 (63,7%) chorych w grupie luspaterceptu oraz 138/181 (76,2%) w grupie placebo, podczas gdy przetoczenia płytek krwi zastosowano u 6 (3,3%) pacjentów w obu grupach. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Konieczność stosowania przetoczeń, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (*Garcia-Manero 2024*).

Punkt końcowy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przetoczenie RBC	116/182 (63,7%)	138/181 (76,2%)	0,84 (0,73; 0,96) p = 0,0101	-0,13 (-0,22; -0,03) NNT = 8 (5; 32) p = 0,0087
Przetoczenie płytek krwi	6/182 (3,3%)	6/181 (3,3%)	0,99 (0,33; 3,03) p = 0,9923	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9923

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Konieczność przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek była ogółem istotnie mniejsza po stronie luspaterceptu: RR = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,96), $p = 0,0101$, NNT = 8 (95% CI: 5; 32). Ryzyko konieczności przetoczenia płytek krwi było niewielki i podobne w obu grupach.

5.4.4.3 Zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$

Autorzy badania *COMMANDS*, w ramach analizy „ad-hoc”, rozpatrywali również odsetek pacjentów, u których liczba otrzymywanych w ramach przetoczeń jednostek pakietów krwinek czerwonych zmniejszyła się o przynajmniej połowę. Dane raportowano zarówno w publikacji *Platzbecker 2023* (analiza

interim), jak i w publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024* (uaktualniona analiza). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Analiza	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Zmniejszenie jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 12 tyg.					
<i>Platzbecker 2023</i>	120/147 (81,6%)	101/154 (65,6%)	1,24 (1,08; 1,43) p = 0,0018	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0013	▪ RD = 14,5 (4,9; 24,2), p = 0,0016
<i>Della Porta 2024, EPAR 2024</i>	151/182 (83,0%) (95% CI: 76,7%; 88,1%)	121/181 (66,9%) (95% CI: 59,5%; 73,7%)	1,24 (1,10; 1,40) p = 0,0005	0,16 (0,07; 0,25) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0003	▪ RD = 15,3 (6,8; 23,8), p = 0,0002 ▪ OR = 2,5 (1,5; 4,1)
Zmniejszenie jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 24 tyg.					
<i>Platzbecker 2023</i>	109/147 (74,2%)	73/154 (47,4%)	1,56 (1,29; 1,89) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	▪ RD = 25,4 (15,1; 35,8), p < 0,0001
<i>Della Porta 2024, EPAR 2024</i>	132/182 (72,5%) (95% CI: 65,4%; 78,9%)	92/181 (50,8%) (95% CI: 43,3%; 58,3%)	1,43 (1,21; 1,69) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	▪ RD = 20,9 (11,5; 30,2), p < 0,0001 ▪ OR = 2,7 (1,7; 4,4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na pakiety przetoczeń o przynajmniej 50% był wyższy wśród pacjentów otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę, zarówno w ciągu ≥ 12 tygodni (81,6% vs 65,6%), jak i w ciągu 24 tygodni obserwacji (74,2% vs 47,4%) – obserwowane różnice w obu przypadkach były znamienne statystycznie, odpowiednio RD = 14,5 (95% CI: 4,9; 24,2), p = 0,0016 oraz RD = 25,4 (95% CI: 15,1; 35,8), p < 0,0001. Wyniki potwierdzono również w uaktualnionej analizie raportowanej w publikacji *Della Porta 2024*: 15,3 (95% CI: 6,8; 23,8), p = 0,0002 oraz RD = 20,9 (95% CI: 11,5; 30,2), p < 0,0001.

Analiza w podgrupach

W doniesieniu *Santini 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024* przedstawiono dodatkowo wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na obciążenie przetoczeniami i status RS, dla oceny zmniejszenia jednostek przetoczenia o przynajmniej 50% w ciągu 12 lub 24 tygodni. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Rebłozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 39. Zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS (Santini 2024, EPAR 2024)*.

Podgrupa	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Zmniejszenie jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 12 tyg.					
Obciążenie przetoczeniami: <4	105/118 (89,0%) (95% CI: 81,9; 94,0)	82/111 (73,9%) (95% CI: 64,7; 81,8)	1,20 (1,06; 1,37) p = 0,0042	0,15 (0,05; 0,25) NNT = 7 (4; 20) p = 0,0029	▪ RD = 15,1 (3,7; 25,4) ▪ OR = 2,86 (1,40; 5,84)
Obciążenie przetoczeniami: 2	74/81 (91,4%) (95% CI: 83,0; 96,5)	65/82 (79,3%) (95% CI: 68,9; 87,4)	1,15 (1,01; 1,31) p = 0,0315	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 72) p = 0,0268	▪ RD = 12,1 (1,1; 23,6) ▪ OR = 2,76 (1,08; 7,09)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	46/64 (71,9%) (95% CI: 59,2; 82,4)	39/70 (55,7%) (95% CI: 43,3; 67,6)	1,29 (1,00; 1,67) p = 0,0540	0,16 (0,00; 0,32) NNT = 7 (4; 727) p = 0,0481	▪ RD = 16,2 (-0,4; 32,5) ▪ OR = 2,03 (0,99; 4,18)
RS+	115/133 (86,5%) (95% CI: 79,5; 91,8)	84/130 (64,6%) (95% CI: 55,8; 72,8)	1,34 (1,16; 1,55) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	▪ RD = 21,9 (10,9; 32,1) ▪ OR = 3,50 (1,89; 6,46)
RS-	36/49 (73,5%) (95% CI: 58,9; 85,1)	37/50 (74,0%) (95% CI: 59,7; 85,4)	0,99 (0,78; 1,26) p = 0,9522	-0,01 (-0,18; 0,17) p = 0,9522	▪ RD = -0,5 (-18,2; 17,5) ▪ OR = 0,97 (0,40; 2,38)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: <4 i RS+	77/85 (90,6%) (95% CI: 82,3; 95,8)	57/80 (71,3%) (95% CI: 60,0; 80,8)	1,27 (1,09; 1,48) p = 0,0024	0,19 (0,08; 0,31) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0012	▪ RD = 19,3 (6,1; 31,9) ▪ OR = 3,88 (1,62; 9,31)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: ≥ 4 i RS+	38/48 (79,2%) (95% CI: 65,0; 89,5)	27/50 (54,0%) (95% CI: 39,3; 68,2)	1,47 (1,09; 1,97) p = 0,0108	0,25 (0,07; 0,43) NNT = 4 (3; 14) p = 0,0060	▪ RD = 25,2 (5,4; 42,8) ▪ OR = 3,24 (1,33; 7,89)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: <4 i RS-	28/33 (84,9%) (95% CI: 68,1; 94,9)	25/31 (80,6%) (95% CI: 62,5%; 92,5)	1,05 (0,84; 1,32) p = 0,6578	0,04 (-0,14; 0,23) p = 0,6565	▪ RD = 4,2 (-15,5; 24,4) ▪ OR = 1,34 (0,36; 4,95)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: ≥ 4 i RS-	8/16 (50,0%) (95% CI: 24,7; 75,3)	12/19 (63,2%) (95% CI: 38,4; 83,7)	0,79 (0,44; 1,44) p = 0,4441	-0,13 (-0,46; 0,20) p = 0,4306	▪ RD = -13,2 (-45,6; 20,9) ▪ OR = 0,58 (0,15; 2,26)
Zmniejszenie jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 24 tyg.					
Obciążenie przetoczeniami: <4	95/118 (80,5%) (95% CI: 72,2; 87,2)	67/111 (60,4%) (95% CI: 50,6; 69,5)	1,33 (1,12; 1,59) p = 0,0013	0,20 (0,09; 0,32) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0006	▪ RD = 20,1 (6,6; 32,0) ▪ OR = 2,71 (1,50; 4,91)
Obciążenie przetoczeniami: 2	65/81 (80,3%) (95% CI: 69,9; 88,3)	52/82 (63,4%) (95% CI: 52,0; 73,8)	1,27 (1,04; 1,54) p = 0,0190	0,17 (0,03; 0,30) NNT = 6 (4; 31) p = 0,0150	▪ RD = 16,8 (2,5; 30,7) ▪ OR = 2,34 (1,15; 4,76)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	37/64 (57,8%) (95% CI: 44,8; 70,1)	25/70 (35,7%) (95% CI: 24,6; 48,1)	1,62 (1,11; 2,36) p = 0,0124	0,22 (0,06; 0,39) NNT = 5 (3; 18) p = 0,0087	▪ RD = 22,1 (4,1; 38,2) ▪ OR = 2,47 (1,23; 4,95)
RS+	105/133 (78,9%) (95% CI: 71,0; 85,5)	61/130 (46,9%) (95% CI: 38,1; 55,9)	1,68 (1,37; 2,06) p < 0,0001	0,32 (0,21; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	▪ RD = 32,0 (20,2; 43,0) ▪ OR = 4,24 (2,47; 7,28)

Reblozył (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

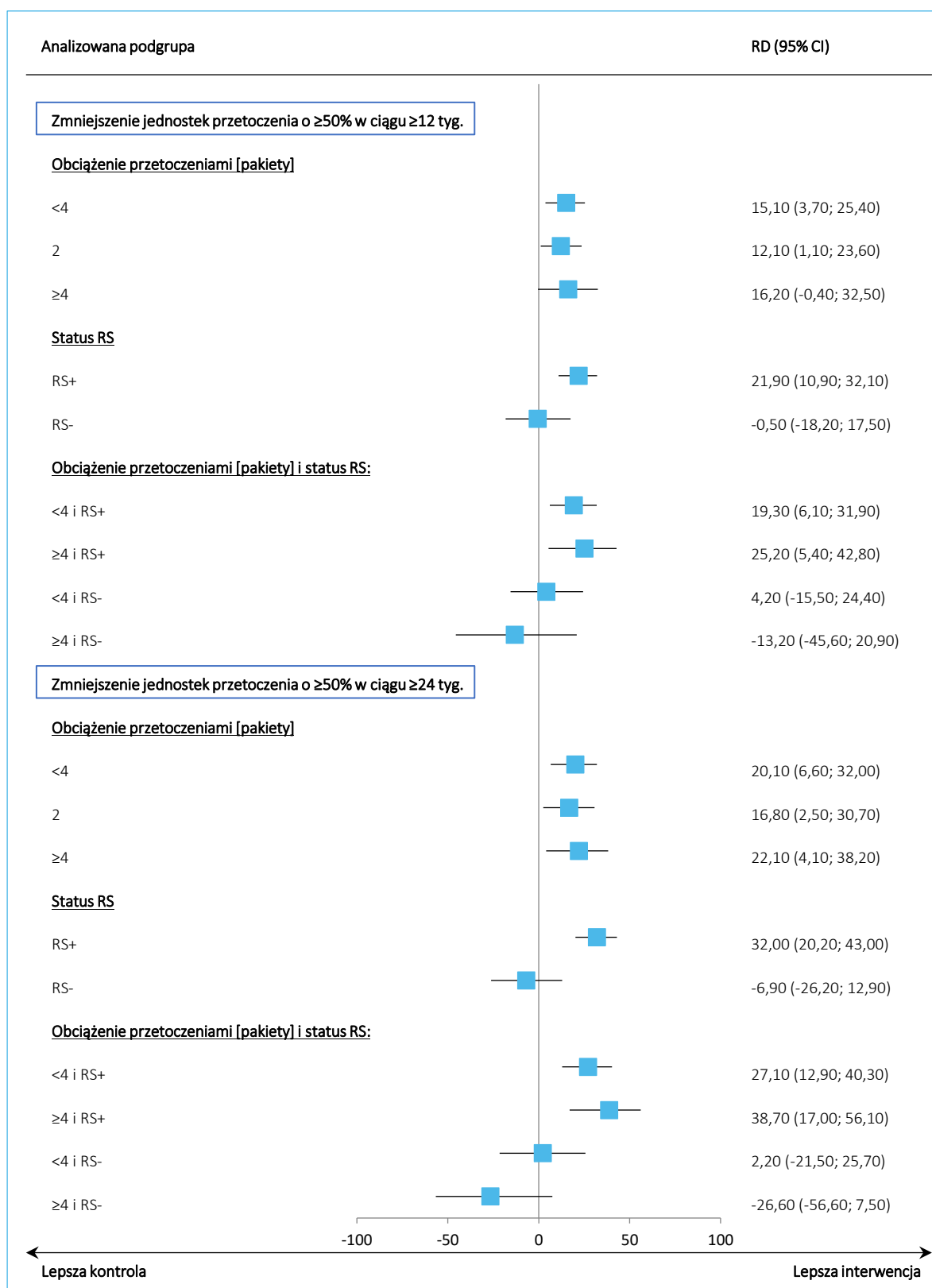
Podgrupa	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
RS-	27/49 (55,1%) (95% CI: 40,2; 69,3)	31/50 (62,0%) (95% CI: 47,2; 75,3)	0,89 (0,64; 1,24) p = 0,4877	-0,07 (-0,26; 0,12) p = 0,4851	▪ RD = -6,9 (-26,2; 12,9) ▪ OR = 0,75 (0,34; 1,68)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: <4 i RS+	73/85 (85,9%) (95% CI: 76,6; 92,5)	47/80 (58,8%) (95% CI: 47,2; 69,6)	1,46 (1,19; 1,79) p = 0,0002	0,27 (0,14; 0,40) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	▪ RD = 27,1 (12,9; 40,3) ▪ OR = 4,27 (2,01; 0,09)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: ≥4 i RS+	32/48 (66,7%) (95% CI: 51,6; 79,6)	14/50 (28,0%) (95% CI: 16,2; 42,5)	2,38 (1,46; 3,88) p = 0,0005	0,39 (0,20; 0,57) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	▪ RD = 38,7 (17,0; 56,1) ▪ OR = 5,14 (2,17; 12,16)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: <4 i RS-	22/33 (66,7%) (95% CI: 48,2; 82,0)	20/31 (64,5%) (95% CI: 45,4; 80,8)	1,03 (0,72; 1,47) p = 0,8565	0,02 (-0,21; 0,25) p = 0,8564	▪ RD = 2,2 (-21,5; 25,7) ▪ OR = 1,10 (0,39; 3,09)
Obciążenie przetoczeniami i status RS: ≥4 i RS-	5/16 (31,3%) (95% CI: 11,0; 58,7)	11/19 (57,9%) (95% CI: 33,5; 79,7)	0,54 (0,24; 1,23) p = 0,1414	-0,27 (-0,58; 0,05) p = 0,1001	▪ RD = -26,6 (-56,6; 7,5) ▪ OR = 0,33 (0,08; 1,33)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach analizy w podgrupach obserwowano podobny trend, co w głównej analizie – pacjenci otrzymujący luspatercept częściej uzyskiwali zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki pakietów krwinek w ramach przetoczeń o przynajmniej 50%, zarówno w ciągu 12 tygodni, jak również w ciągu 24 tygodni leczenia. Jedynie w podgrupie chorych bez obecności pierścieniowatych syderoblastów (oraz w podgrupach łączonych, uwzględniających tą podgrupę obok chorych z koniecznością stosowania ≥4 przetoczeń) obserwowano przeciwny kierunek efektu (mniejszy odsetek chorych po stronie luspaterceptu), ale różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie (opisywane podgrupy były mało liczne, w porównaniu do pozostałych rozpatrywanych podgrup).

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 15. Zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie COMMANDS (EPAR 2024).



5.4.4.4 Czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$

W ramach badania *COMMANDS* oceniono również czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o przynajmniej 50%, w czasie od początku do zakończenia leczenia. Dane przedstawiono zarówno w publikacji *Platzbecker 2023* (wyniki analizy interim, przedziały ufności zaczerpnięto z doniesienia *Komrokji 2023*), jak i w doniesieniu *Santini 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024* (uaktualniona analiza) i zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 40. Czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Źródło danych	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	HR (95% CI)
Mediana czasu trwania zmniejszenia jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 12 tyg. [tyg.]			
<i>Platzbecker 2023, Komrokji 2023</i>	130,0 (IQR: 54,0; NO) (95% CI: 120,9; NO)	86,9 (IQR: 27,0; NO) (95% CI: 47,9; NO)	0,420 (0,257; 0,686) p = 0,0004
<i>Santini 2024, EPAR 2024</i>	130,0 (95% CI: 120,6; NO)	77,0 (95% CI: 54,9; 123,1)	0,479 (0,317; 0,723) p = 0,0004
Mediana czasu trwania zmniejszenia jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 24 tyg. [tyg.]			
<i>Platzbecker 2023</i>	NO (IQR: 99,1; NO)	117,4 (IQR: 50,9; NO)	0,388 (0,196; 0,771) p = 0,0054
<i>Santini 2024, EPAR 2024</i>	160,0 (95% CI: 135,0; NO)	117,4 (95% CI: 80,1; NO)	0,409 (0,317; 0,723) p = 0,0011

Pacjenci otrzymujący luspatercept uzyskiwali istotnie dłużej zmniejszenie o przynajmniej połowę zapotrzebowania na przetoczenia, w porównaniu do grupy epoetyny. Ryzyko utraty opisywanego zmniejszenia utrzymującego się przynajmniej przez 12 tygodni było istotnie mniejsze u chorych leczonych luspaterceptem niż u chorych otrzymujących epoetynę zarówno w ocenie interim, HR = 0,420 (95% CI: 0,257; 0,686), p = 0,0004, jak i w uaktualnionej ocenie: HR = 0,479 (95% CI: 0,317; 0,723), p = 0,0004. Podobne wyniki obserwowano rozpatrując zmniejszenie utrzymujące się przez przynajmniej 24 tygodnie – w ramach analizy interim hazard względny dla porównania LUS vs EPO wyniósł 0,388 (95% CI: 0,196; 0,771), p = 0,0054, natomiast w uaktualnionej analizie opisaną w opracowaniu *EPAR 2024* hazard względny dla tego porównania wyniósł 0,409 (95% CI: 0,317; 0,723).

Analizy w podgrupach

Dodatkowo, zarówno w ramach analizy interim, jak i w uaktualnionej analizie prezentowanej w opracowaniu *EPAR 2024*, przedstawiono wyniki oceny w wybranych podgrupach, dla oceny czasu trwania

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

zmniejszenia o przynajmniej 50% stosowanych jednostek w ramach przetoczeń czerwonych krwinek. Wyniki analiz w podgrupach przedstawiono w tabeli poniżej.

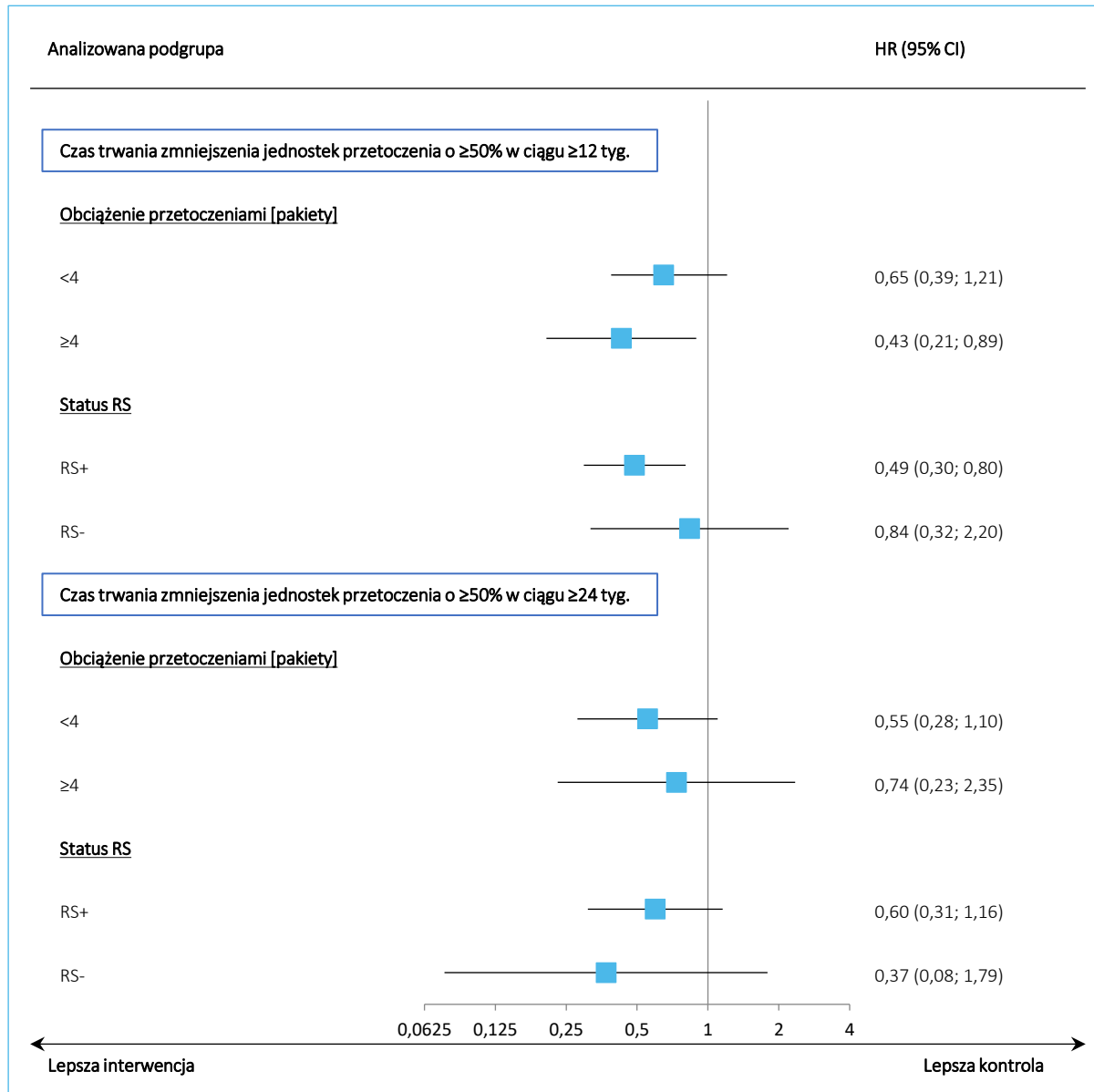
Tabela 41. Czas trwania zmniejszenia zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Podgrupa	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	HR (95% CI)
Mediana czasu trwania zmniejszenia jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 12 tyg. [tyg.]			
<i>Platzbecker 2023</i>			
Obciążenie przetoczeniami: <4	129,9 (IQR: 55,9; NO)	95,7 (IQR: 41,7; NO)	0,648 (0,388; 1,206)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	146,9 (IQR: 37,9; 146,9)	29,9 (IQR: 17,7; NO)	0,429 (0,206; 0,892)
RS+	129,9 (IQR: 55,9; 146,9)	57,0 (IQR: 27,0; NO)	0,488 (0,297; 0,804)
RS-	NO (IQR: 46,9; NO)	116,3 (IQR: 77,0; NO)	0,835 (0,317; 2,201)
<i>EPAR 2024</i>			
Obciążenie przetoczeniami: <4	129,9	95,7	0,755
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	164,0	36,4	0,366
RS+	129,9	54,9	0,479
RS-	NO	116,3	1,009
Mediana czasu trwania zmniejszenia jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 24 tyg. [tyg.]			
<i>Platzbecker 2023</i>			
Obciążenie przetoczeniami: <4	NO (IQR: 99,1; NO)	117,4 (IQR: 50,9; NO)	0,554 (0,279; 1,100)
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	NO (IQR: 72,0; NO)	NO (IQR: 47,9; NO)	0,735 (0,230; 2,347)
RS+	NO (IQR: 85,9; NO)	NO (IQR: 47,9; NO)	0,597 (0,309; 1,155)
RS-	NO (IQR: NO; NO)	NO (IQR: NO; NO)	0,370 (0,076; 1,791)
<i>EPAR 2024</i>			
Obciążenie przetoczeniami: <4	NO	117,4	0,677
Obciążenie przetoczeniami: ≥ 4	160,0	119,0	0,373
RS+	160,0	93,1	0,553
RS-	NO	160,7	0,268

Ogólnie, wyniki oceny w podgrupach wskazywały na podobny wniosek, co główna analiza – wśród pacjentów otrzymujących luspatercept, ryzyko utraty statusu zmniejszenia jednostek przetoczenia o przynajmniej 50% było mniejsze w porównaniu z chorymi otrzymującymi epoetynę alfa, o czym świadczył wynik HR poniżej 1 – wyjątek stanowiła ocena w podgrupie RS- raportowana w opracowaniu *EPAR 2024*, gdzie wynik HR wynosił 1,009, co może świadczyć o podobnej skuteczności obu leków w tej podgrupie pacjentów. Wyniki w podgrupach raportowane w ramach publikacji *Platzbecker 2023* przedstawiono

dotatkowo na wykresie poniżej (z uwagi na brak przedziałów ufności dla HR raportowanego w *EPAR 2024*, wyników tej analizy nie umieszczono na wykresie).

Wykres 16. Czas trwania zmniejszenia zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS (Platzbecker 2023)*.



5.4.5 Średnia zmiana stężenia hemoglobiny

W badaniu *COMMANDS* oceniano również zmiany stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach obserwacji – wyniki dla grup LUS oraz EPO podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiono zarówno wyniki analizy interim raportowane w publikacji *Platzbecker 2023*, jak również wyniki uaktualnionej analizy prezentowane w publikacji *Della Porta 2024*.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 42. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Analiza	LUS średnia (SD), N	EPO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach [g/dl]			
<i>Platzbecker 2023</i>	2,00 (1,10) N = 147	1,40 (1,20) N = 154	0,60 (0,34; 0,86) p < 0,0001
<i>Della Porta 2024</i>	2,00 (1,10) N = 182	1,50 (1,10) N = 181	0,50 (0,27; 0,73) p < 0,0001
Dodatkowa kohorta LUS (<i>EPAR 2024</i>)		2,6 (1,80)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie analizy interim, w grupie luspaterceptu obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny średnio o 2,00 (SD: 1,10) g/dl po 24 tygodniach, w porównaniu do mniejszego wzrostu w grupie otrzymującej epoetynę: 1,40 (SD: 1,20). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: MD = 0,60 (95% CI: 0,34; 0,86) g/dl, p < 0,0001. Podobne wyniki (zmiana średnio o 2,0 g/dl) odnotowano w ramach uaktualnionej analizy opisanej w publikacji *Della Porta 2024* – różnice średnich pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły 0,50 (95% CI: 0,27; 0,73) g/dl, p < 0,0001.

W ramach doniesienia *Komrokji 2023* oraz uaktualnionej oceny przedstawionej w *EPAR 2024* przedstawiono również wyniki dla oceny odsetka pacjentów, którzy uzyskali zwiększenie stężenia hemoglobiny o przynajmniej 1,5 g/dl w tygodniach 1-24, a także informacje odnośnie czasu trwania takiej poprawy. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Odsetek pacjentów uzyskujących zmianę stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl po 24 tygodniach, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (*Komrokji 2023*, *EPAR 2024*).

Punkt końcowy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Zmiana stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl (analiza interim, <i>Komrokji 2023</i>)	106/147 (72,1%)	75/154 (48,7%)	1,48 (1,22; 1,79) p < 0,0001	0,23 (0,13; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	-
Zmiana stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl (analiza uaktualniona, <i>EPAR 2024</i>)	135/182 (74,2%)	95/181 (52,5%)	1,41 (1,20; 1,66) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	▪ RD = 22,0 (12,3; 31,6)
Mediana czasu utrzymania zwiększenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl [tyg.] (analiza interim, <i>Komrokji 2023</i>)	77,9	55,6	-	-	-

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Punkt końcowy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Mediana czasu utrzymania zwiększenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl [tyg.] (analiza uaktualniona, EPAR 2024)	71,9 (53,9; 91,9) n = 135	47,9 (35,7; 68,9) n = 95	-	-	■ HR = 0,552 (0,374; 0,815), p = 0,0025

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących opisywane zwiększenie stężenia hemoglobiny w grupie otrzymującej luspatercept, w porównaniu do grupy kontrolnej: RD = 22,0 (95% CI: 12,3; 31,6). Również czas utrzymania się opisywanej poprawy stężenia hemoglobiny był dłuższy wśród pacjentów otrzymujących luspatercept – mediana tego czasu wynosiła w tej grupie 71,9 (95% CI: 53,9; 91,9) tygodni, w porównaniu do 47,9 (95% CI: 35,7; 68,9) tygodni w grupie epoetyny; ryzyko utraty opisywanej poprawy stężenia hemoglobiny było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących luspatercept: HR = 0,552 (95% CI: 0,374; 0,815), p = 0,0025.

5.4.6 Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową

W badaniu *COMMANDS* analizowano ryzyko progresji MDS do postaci ostrej białaczki szpikowej w trakcie leczenia luspaterceptem lub epoetyną (w całym okresie leczenia) – wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Dane przedstawiono zarówno w momencie wykonania analizy interim (publikacja *Platzbecker 2023*), jak i w ramach uaktualnionej analizy opisananej w dokumencie *EPAR 2024*.

Tabela 44. Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*.

Analiza	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową					
<i>Platzbecker 2023</i>	4/178 (2,3%) Częstość: 1,76/100 osobo-lat (95% CI: 0,66; 4,70)	5/178 (2,8%) Częstość: 2,31/100 osobo-lat (95% CI: 0,96; 5,55)	0,80 (0,22; 2,93) p = 0,7362	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7356	0,821 (0,214; 3,147), p = 0,77
<i>EPAR 2024 (analiza do marca 2023 4.)</i>	5/182 (2,7%) Częstość: 1,70/100 osobo-lat (95% CI: 0,71; 4,08) Mediana: NO	6/181 (3,3%) Częstość: 2,15/100 osobo-lat (95% CI: 0,97; 4,79) Mediana: NO	0,83 (0,26; 2,67) p = 0,7528	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7524	0,913 (0,270; 3,082) NS
<i>Della Porta 2024 (analiza do września 2023 r.)</i>	7/182 (3,9%) Częstość: 2,0/100 osobo-lat (95% CI: 1,0; 4,2)	8/181 (4,4%) Częstość: 2,5/100 osobo-lat (95% CI: 1,2; 5,0)	0,87 (0,32; 2,35) p = 0,7838	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7836	-
<i>Della Porta 2024 (analiza do września 2023 r.,</i>	4/182 (2,2%)	6/181 (3,3%)	0,66 (0,19; 2,31) p = 0,5188	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5156	-

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Analiza	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
ocena progresji do MDS o wyższym ryzyku)					

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach oceny przeprowadzonej w ramach analizy interim częstość występowania transformacji w ostrą białaczkę szpikową była podobna w obu analizowanych grupach: 2,3% vs 2,8% , i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 0,821 (95% CI: 0,214; 3,147), p = 0,77. Podobnie, w uaktualnionej analizie (EPAR 2024) odsetek ten nie uległ większym zmianom (2,7% vs 3,3%), a różnice pomiędzy grupami również nie były znamienne statystycznie: HR = 0,913 (95% CI: 0,270; 3,082). Również w analizie wykonanej z odcięciem danych we wrześniu 2023 roku (Della Porta 2024) nie obserwowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami, 3,9% vs 4,4%, RR = 0,87 (95% CI: 0,32; 2,35), p = 0,7838. W ramach tej analizy, autorzy raportowali również odsetki pacjentów z progresją do MDS o wyższym ryzyku – również były one niskie, 4 (2%) w grupie luspaterceptu vs 6 (3%) w grupie EPO (p = 0,5188).

5.4.7 Przeżycie całkowite

Informacje o przeżyciu całkowitym pacjentów raportowano w ramach uaktualnionej oceny, której wyniki przytoczono w dokumencie EPAR 2024 (analiza z odcięciem danych 31 marca 2023 roku). W dokumencie tym zaprezentowano również dodatkowo wyniki oceny przeżycia wśród chorych z innych badań, którzy kwalifikowaliby się do badania COMMANDS. Wyniki oceny przeżycia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Przeżycie całkowite (OS), LUS vs EPO, badanie COMMANDS (EPAR 2024).

Analiza	LUS mediana (95% CI)	EPO mediana (95% CI)	HR (95% CI)
EPAR 2024	NO (35,3; NO) Liczba zdarzeń: 39/182 (21,4%)	42,8 (42,8; NO) Liczba zdarzeń: 38/181 (21,0%)	1,089 (0,686; 1,728) p = 0,7173
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)		36,0 (28,9; NO) Liczba zdarzeń: 5/22 (22,7%)	

W ramach analizy opisanej w opracowaniu EPAR 2024, w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept mediana przeżycia nie została osiągnięta (95% CI: 35,3; NO), natomiast w grupie epoetyny wyniosła 42,8 (95% CI: 42,8; NO) miesięcy – nie odnotowano jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku zgonu pacjenta w danym czasie: 1,089 (95% CI: 0,686; 1,728), p = 0,7173. W

dotodatkowej kohorcie chorych z innych badań, którzy kwalifikowaliby się do badania *COMMANDS* (N = 22) obserwowano podobny odsetek zdarzeń (zgonów), co w ramieniu luspaterceptu badania *COMMANDS* (22,7% vs 21,4%), przy czym mediana przeżycia całkowitego w dodatkowej kohorcie wynosiła 36,0 (95% CI: 28,9; NO) miesięcy. Głównym celem stosowanego leczenia jest stymulacja erytropoezy związanej z niedokrwistością w przebiegu MDS, a nie leczenie przyczynowe choroby podstawowej.

5.4.8 Ocena jakości życia (PROs)

5.4.8.1 Kwestionariusz QLQ-C30

Wyniki oceny jakości życia dla analizy interim przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Oliva 2023*, ale w bardzo ograniczonym zakresie. Raportowano, że populacja z możliwą oceną jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 wynosiła 150 oraz 144 pacjentów, odpowiednio dla grupy luspaterceptu i placebo. Odsetek pacjentów udzielających odpowiedzi według danego kwestionariusza był stosunkowo wysoki (70-90%). Leczenie luspaterceptem było związane z większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wg narzędzia QLQ-C30 oraz FACT-An, przy czym istotne wyniki odnotowano dla podskali oceniającej duszność, HR = 3,18 (95% CI: 1,03; 9,81), oraz dla 7 innych domen kwestionariusza QLQ-C30 (pełnienie ról, funkcjonowanie poznawcze, ocena bólu, bezsenności, utraty apetytu, zaparc, trudności finansowych). Ponad 67% pacjentów raportowało, że nie byli w ogóle zatroskani (odpowiedź „not at all”) działaniami niepożądanymi terapii.

Wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla badania *COMMANDS* odnaleziono w opracowaniu *EPAR 2024*. Przedstawiono w nim zmiany w ocenie poszczególnych elementów kwestionariusza po 49 tygodniach leczenia. Raportowano zarówno wynik ogólnego wskaźnika zdrowia kwestionariusza, jak również wynik poszczególnych podskal. Szczegóły kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast ogólnie kwestionariusz składał się z oceny ogólnego stanu zdrowia, 5-elementowej podskali oceniającej funkcjonowanie pacjenta, 3-elementowej podskali oceniającej objawy choroby, oraz 6 elementów nie pogrupowanych w podskale (tzw. „single items”). Wyższy wynik (zwiększenie wartości) ogólnego wskaźnika zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonowanie pacjenta oznaczał poprawę, natomiast w przypadku podskali oceniającej objawy choroby oraz elementów nie ujętych w podskale, poprawę oznaczał niższy wynik (zmniejszenie wartości). Ocenę jakości życia prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy mieli ocenę kwestionariuszem wyjściowo, oraz przynajmniej raz w ciągu dalszej obserwacji (78 vs 45 chorych, LUS vs EPO, dla oceny kwestionariusza QLQ-C30).

Raportowane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zmiany wyniku oceny poszczególnych elementów kwestionariusza QLQ-C30 po 49 tygodniach leczenia, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (EPAR 2024).

Element kwestionariusza	LUS Średnia zmiana (SD), N	EPO Średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*
Ogólny wskaźnik zdrowia	3,1 (bd.) N = 78	1,1 (bd.) N = 45	2,0* (b.d.)
Podskale oceniające funkcjonowanie			
Funkcjonowanie fizyczne [^]	0,50 (16,34) N = 78	3,83 (22,04) N = 45	-3,33 (-10,72; 4,06) p = 0,3771
Funkcjonowanie poznawcze [^]	0,66 (21,81) N = 78	2,95 (22,04) N = 45	-2,29 (-10,35; 5,77) p = 0,5774
Funkcjonowanie społeczne [^]	-0,44 (20,05) N = 78	-0,80 (20,26) N = 45	0,36 (-7,04; 7,76) p = 0,9241
Spełnianie ról społecznych	bd.	bd.	bd.
Funkcjonowanie emocjonalne	bd.	bd.	bd.
Podskale oceniające objawy[^]			
Zmęczenie	-2,98 (21,33) N = 78	-7,20 (25,32) N = 45	4,22 (-4,56; 13,00) p = 0,3464
Nudności/wymioty	2,77 (10,20) N = 78	-2,62 (14,66) N = 45	5,39 (0,55; 10,23) p = 0,0292
Ból	-1,73 (22,57) N = 78	-3,76 (20,93) N = 45	2,03 (-5,87; 9,93) p = 0,6147
Pojedyncze elementy kwestionariusza (ang. <i>single items</i>, nie ujęte w podskalach)[^]			
Duszność	-3,83 (26,54) N = 78	-11,96 (24,79) N = 45	8,13 (-1,20; 17,46) p = 0,0878
Bezsenna	-3,42 (28,39) N = 78	-4,49 (25,12) N = 45	1,07 (-8,60; 10,74) p = 0,8284
Utrata apetytu	bd.	bd.	bd.
Zaparcia	-0,85 (26,10) N = 78	-2,27 (17,98) N = 45	1,42 (-6,40; 9,24) p = 0,7219
Biegunka	bd.	bd.	bd.
Trudności finansowe	-4,65 (18,37) N = 78	-1,49 (26,40) N = 45	-3,16 (-11,88; 5,56) p = 0,4777

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Dane odczytane z wykresu zamieszczonego w opracowaniu *EPAR 2024*.

Ogółem, w obu badanych ramionach obserwowano niewielką poprawę (wzrost) wyniku ogólnego wskaźnika zdrowia w ciągu 49 tygodni leczenia, ale w żadnym z ramion nie odnotowano klinicznie istotnej poprawy (przynajmniej 5 punktów) – po 49 tygodniach, średnia zmiana wyniosła 3,1 punktów w grupie luspaterceptu, oraz 1,1 punktów w grupie epoetyny.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

W ocenie funkcjonowania fizycznego, w grupie luspaterceptu nie obserwowano istotnej klinicznie poprawy/pogorszenia (zmiana o przynajmniej 2 punkty) w żadnym punkcie czasowym oceny, natomiast w grupie epoetyny obserwowano klinicznie istotną poprawę w każdym punkcie czasowym z wyjątkiem oceny w 31 tygodniu – pomimo to, zmiana od wartości wyjściowej nie różniła się istotnie po 49 tygodniach pomiędzy analizowanymi grupami, MD = -3,33 (95% CI: -10,72; 4,06), p = 0,3771.

Również ocena zmiany funkcjonowania poznawczego po 49 tygodniach nie wskazywała na istotne różnice pomiędzy grupami: MD = -2,29 (95% CI: -10,35; 5,77), p = 0,5774, przy czym w obu grupach ogólnie obserwowano poprawę (wzrost) ocenianego parametru – w przypadku luspaterceptu, osiągnięto klinicznie istotną poprawę (zmiana o 3 punkty) w 7 oraz 13 tygodniu, po czym wynik ulegał zmniejszeniu, wracając do wartości bliskich wartości wyjściowej. W ramieniu epoetyny z kolei obserwowano stabilne zmiany oceny funkcji poznawczych i w tygodniach 43 oraz 49 osiągnięto klinicznie istotną poprawę.

Wskaźnik funkcjonowania społecznego nie ulegał większym zmianom w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących luspatercept – w żadnym z rozpatrywanych punktów czasowych oceny nie obserwowano istotnej klinicznie zmiany (o przynajmniej 3 punkty). Z kolei, w grupie otrzymującej epoetynę obserwowano wzrost (poprawę) wyniku do 19 tygodnia (klinicznie istotna zmiana w 7 tygodniu), po czym wartości spadały, wracając do wyjściowych. Po 49 tygodniach, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie: MD = 0,36 (95% CI: -7,04; 7,76), p = 0,9241.

W obu ramionach zmiany w ocenie pełnienia ról społecznych oraz emocjonalnego funkcjonowania nie osiągnęły progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 6 punktów) w żadnym z rozpatrywanych punktów czasowych (nie podano szczegółów odnośnie wielkości zmian po 49 tygodniach).

W ramach oceny objawu zmęczenia, w obu ramionach obserwowano zmniejszenie wyniku skali (oznaczające poprawę), ale tylko w grupie epoetyny wielkość zmiany (zmniejszenie o przynajmniej 4 punkty) świadczyła o klinicznie istotnej poprawie w każdym z rozpatrywanych punktów czasowych, jednak po 49 tygodniach różnice pomiędzy obiema ocenianymi grupami nie były znamienne: MD = 4,22 (95% CI: -4,56; 13,00), p = 0,3464. Z kolei, rozpatrując objaw nudności/wymiotów, w grupie luspaterceptu wynik oceny pozostawał bliski wartości wyjściowej, z niewielkim wzrostem (wyrażającym pogorszenie) po 49 tygodniach leczenia – w grupie kontrolnej obserwowano poprawę, która w 43 tygodniu osiągnęła próg istotności statystycznej (zmniejszenie o przynajmniej 3 punkty). Po 49 tygodniach obserwowano istotne różnice pomiędzy obiema grupami w zmianie wyniku oceny objawów nudności/wymiotów: 5,39 (95% CI: 0,55; 10,23), p = 0,0292. Ocena objawu bólu w grupie luspaterceptu wskazywała na niewielkie zmiany na korzyść/niekorzyść w stosunku do wartości wyjściowej, ale w żadnym punkcie czasowym nie

obserwowano klinicznie istotnej zmiany (zmiana o przynajmniej 5 punktów). W grupie epoetyny obserwowano ogólnie spadek (poprawę) wyniku w stosunku do wartości wyjściowej, która była klinicznie istotna w tygodniach 7 oraz 43. Po 49 tygodniach leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie oceny objawu bólu: 2,03 (95% CI: -5,87; 9,93), $p = 0,6147$.

W przypadku elementów nie ujętych w podskalach obserwowano podobne zmiany po 49 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej luspatercept oraz epoetynę – w żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Zmiana wyniku oceny duszności w grupie luspaterceptu wskazywała na istotną klinicznie poprawę (zmniejszenie wyniku o przynajmniej 2 punkty) w tygodniu 43 oraz 49, natomiast w grupie epoetyny obserwowano istotną klinicznie poprawę w każdym punkcie czasowym oceny. W obu ramionach obserwowano poprawę (zmniejszenie) wyniku oceny bezsenności, ale istotne klinicznie zmiany (o przynajmniej 5 punktów) odnotowano jedynie w grupie epoetyny, w 25 tygodniu oceny. Z kolei, wynik oceny objawu utraty apetytu nie osiągnął poziomu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 7 punktów) w żadnym z ocenianych ramion. Obserwowano poprawę objawu zaparcia (zmniejszenie wyniku) w obu rozpatrywanych ramionach (wyjątek stanowiła ocena w 37 tygodniu w ramieniu epoetyny), przy czym istotne klinicznie zmiany (zmiana o przynajmniej 4 punkty) odnotowano w 13 tygodniu w ramieniu epoetyny oraz 37 tygodniu w ramieniu luspaterceptu. Nie obserwowano dużych zmian w stosunku do wyjściowych wartości w ocenie objawu biegunki, i w obu grupach nie obserwowano istotnych klinicznie popraw (zmniejszenie o przynajmniej 3 punkty) lub pogorszeń (zwiększenie wyniku o przynajmniej 5 punktów). Ocena trudności finansowych pacjenta uległa poprawie w grupie luspaterceptu, osiągając w 49 tygodniu prób klinicznie istotnej poprawy (zmniejszenie wyniku o przynajmniej 3 punkty). W grupie epoetyny początkowo obserwowano niewielkie zmiany, następnie klinicznie istotne (zwiększenie wyniku o przynajmniej 2 punkty) pogorszenie w tygodniach 31 oraz 37, po czym nastąpiła poprawa w tygodniach 43 oraz 49 (w tygodniu 43 poprawa była istotna klinicznie).

5.4.8.2 Kwestionariusz FACT-An

W badaniu *COMMANDS* przedstawiono również wyniki oceny jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza FACT-An, narzędzia służącego ocenie jakości życia przy uwzględnieniu objawów niedokrwistości. Wyniki oceny przedstawiono w opracowaniu *EPAR 2024*, i ogółem w badaniu *COMMANDS* rozpatrywano ogólny wynik kwestionariusza, jak również wyniki dwóch podskal: oceny objawu niedokrwistości oraz objawu zmęczenia. Szczegóły odnośnie kwestionariusza przedstawiono w załączniku, ogółem

większy wynik każdego ocenianego elementu oznaczał lepszą jakość życia, przy czym klinicznie istotne zmiany zdefiniowano jedynie dla ogólnego wyniku kwestionariusza (zmiana o przynajmniej 7 punktów) oraz dla podskali oceniającej zmęczenie (zmiana o przynajmniej 3 punkty).

Autorzy zaznaczyli, że zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza były ogólnie niewielkie w trakcie leczenia w obu rozpatrywanych grupach, i nie osiągnęły progu istotności klinicznej (nie przedstawiono szczegółowo wyników liczbowych opisywanych zmian). Dane dla podskal oceniających objaw niedokrwistości oraz zmęczenia przedstawiono w tabeli poniżej (dane odczytano z wykresu zamieszczonego w opracowaniu *EPAR 2024*).

Tabela 47. Zmiany wyniku oceny poszczególnych elementów kwestionariusza FACT-An po 49 tygodniach leczenia, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (*EPAR 2024*).

Element kwestionariusza	LUS	EPO	MD (95% CI)*
	Średnia zmiana (SD), N	Średnia zmiana (SD), N	
Objawy niedokrwistości [^]	2,00 (10,62) N = 79	3,12 (11,76) N = 49	-1,12 (-5,16; 2,92) p = 0,5870
Objawy zmęczenia [^]	1,55 (8,00) N = 79	2,21 (9,24) N = 49	-0,66 (-3,79; 2,47) p = 0,6795

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Dane odczytane z wykresu zamieszczonego w opracowaniu *EPAR 2024*.

W przypadku obu podskal nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami po 49 tygodniach leczenia – różnica średnich zmian wyniku podskali oceniającej niedokrwistość wynosiła -1,12 (95% CI: -5,16; 2,92), p = 0,5870, natomiast dla podskali oceniającej objawy zmęczenia -0,66 (95% CI: -3,79; 2,47), p = 0,6795. W przypadku oceny niedokrwistości, w obu grupach nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wyniku, natomiast w ocenie objawu zmęczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w grupie epoetyny, w tygodniu 4 oraz 40.

5.4.8.3 Kwestionariusz QUALMS-P

Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza QUALMS-P była eksploracyjnym punktem końcowym badania *COMMANDS*, i ocenę wykonano jedynie w 2 punktach czasowych: wyjściowo oraz po 169 dniach leczenia. Kwestionariusz jest specyficznym narzędziem oceny jakości życia dla pacjentów z MDS, i jego szczegóły przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Wyższy wynik oznacza poprawę jakości życia, nie ma natomiast wyznaczonych wartości progowych określających klinicznie istotne zmiany dla tego kwestionariusza. Populacja oceniana tym kwestionariuszem była niewielka (nie podano dokładnej liczby), z uwagi na ograniczone tłumaczenie narzędzia (mała liczba języków), przez co mógł być zastosowany jedynie w ośrodkach kilku krajów.

Wyjściowo obserwowano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku kwestionariusza – pacjenci z grupy luspaterceptu mieli ogólnie wyższą jakość życia według QUALMS-P w ocenie każdej z jego domen. Po 169 dniach leczenia, odnotowano niewielki wzrost wyniku w grupie luspaterceptu (2,7) oraz zmniejszenie w grupie epoetyny (-3,2). Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Zmiany wyniku oceny kwestionariusza QUALMS-P po 169 dniach leczenia, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS (EPAR 2024)*.

Element kwestionariusza	LUS	EPO	MD (95% CI)*
	Średnia zmiana (SD), N	Średnia zmiana (SD), N	
Ogólny wskaźnik zdrowia	2,7 (bd.)	-3,2 (bd.)	5,9* (b.d.)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony

W ramach badania *COMMANDS* autorzy raportowali dane odnośnie liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane z ogólnych kategorii, przedstawiono również szczegółowe informacje o zgonach odnotowanych w ramach badania – dane te podsumowano w tabeli poniżej. Prezentowane kategorie zdarzeń niepożądanych dotyczyły zdarzeń odnotowanych w trakcie prowadzenia leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*), które definiowano jako nowe zdarzenia niepożądane (lub pogorszenie istniejących stanów) w czasie od otrzymania pierwszej dawki leku w ramach badania, do 42 dni po otrzymaniu ostatniej dawki. Zgony raportowano w trakcie całego okresu obserwacji, ale przedstawiono również podział na te występujące w trakcie leczenia, jak i po leczeniu.

Tabela 49. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (analiza interim, *Platzbecker 2023*)

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych				
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	164/178 (92,1%)	150/176 (85,2%)	1,08 (1,00; 1,17) p = 0,0417	0,07 (0,00; 0,13) NNH = 15 (8; 294) p = 0,0392
Pacjenci z ≥ 1 TEAE prawdopodobnie związanym z leczeniem	54/178 (30,3%)	31/176 (17,6%)	1,72 (1,17; 2,54) p = 0,0062	0,13 (0,04; 0,22) NNH = 8 (5; 26) p = 0,0046
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs)	68/178 (38,2%)	60/176 (34,1%)	1,12 (0,85; 1,48) p = 0,4216	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4203
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs) prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	3/176 (1,7%)	0,33 (0,03; 3,14) p = 0,3344	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3098
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 3 lub 4	97/178 (54,5%)	75/176 (42,6%)	1,28 (1,03; 1,59) p = 0,0269	0,12 (0,02; 0,22) NNH = 9 (5; 65) p = 0,0243
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 3 lub 4 prawdopodobnie związanym z leczeniem	13/178 (7,3%)	4/176 (2,3%)	3,21 (1,07; 9,66) p = 0,0377	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 162) p = 0,0254
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 5	11/178 (6,2%)	12/176 (6,8%)	0,91 (0,41; 2,00) p = 0,8076	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,8075
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 5 prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	0/176 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,33) p = 0,5046	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4767

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z TEAE prowadzącym do czasowego przerwania leczenia	48/178 (27,0%)	40/176 (22,7%)	1,19 (0,82; 1,71) p = 0,3574	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3554
Pacjenci z TEAE prowadzącym do zmniejszenia dawki leku	5/178 (2,8%)	6/176 (3,4%)	0,82 (0,26; 2,65) p = 0,7453	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7450
Pacjenci z TEAE prowadzącym do wycofania dawki leku	17/178 (9,6%)	11/176 (6,3%)	1,53 (0,74; 3,17) p = 0,2544	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2486
Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia	8/178 (4,5%)	4/176 (2,3%)	1,98 (0,61; 6,45) p = 0,2582	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2464
Całkowita liczba zgonów	32/178 (18,0%)	32/176 (18,2%)	0,99 (0,63; 1,54) p = 0,9602	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9602
Zgony w trakcie okresu leczenia				
Liczba zgonów w trakcie okresu leczenia	11/178 (6,2%)	12/176 (6,8%)	0,91 (0,41; 2,00) p = 0,8076	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,8075
Zgon z powodu choroby nowotworowej będącej przedmiotem badania lub powikłania związanego z chorobą nowotworową będącą przedmiotem badania	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	-	-
Zgon z powodu drugiej pierwotnej choroby nowotworowej lub powikłania związanego z drugą pierwotną chorobą nowotworową	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	-	-
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	8/178 (4,5%)	12/176 (6,8%)	0,66 (0,28; 1,57) p = 0,3478	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3436
Zgon z innej przyczyny	3/178 (1,7%)	0/176 (0,0%)	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Zgony w trakcie okresu po leczeniu				
Liczba zgonów w okresie po leczeniu	21/178 (11,8%)	20/176 (11,4%)	1,04 (0,58; 1,85) p = 0,8985	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,8984
Zgon z powodu choroby nowotworowej będącej przedmiotem badania lub powikłania związanego z chorobą nowotworową będącą przedmiotem badania	3/178 (1,7%)	5/176 (2,8%)	0,59 (0,14; 2,44) p = 0,4699	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4648
Zgon z powodu drugiej pierwotnej choroby nowotworowej lub	0/178 (0,0%)	2/176 (1,1%)	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2944	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2418

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
powikłania związane z drugą pierwotną chorobą nowotworową				
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	3/178 (1,7%)	2/176 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,77) p = 0,6637	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6612
Zgon z innej przyczyny	13/178 (7,3%)	10/176 (5,7%)	1,29 (0,58; 2,85) p = 0,5373	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5355
Brak danych	2/178 (1,1%)	1/176 (0,6%)	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5763	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości raportowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy luspaterceptem a epoetyną alfa, jednak ryzyko ogólnie wystąpienia jakichkolwiek TEAEs było istotnie większe w przypadku luspaterceptu (92,1% vs 85,2%), choć wynik zbliżał się do granicy istotności: RR = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), p = 0,0417, NNH = 15 (95% CI: 8; 294). Podobnie, istotnie częściej w grupie luspaterceptu obserwowano TEAEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: RR = 1,72 (95% CI: 1,17; 2,54), p = 0,0062, NNH = 8 (95% CI: 5; 26). Istotnie częściej po stronie luspaterceptu obserwowano również TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia (p = 0,0269), a także zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia uznane za związane z leczeniem (p = 0,0377).

Zdarzenia zgonu odnotowano z podobną częstością w obu grupach (około 18%) i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zgonu pacjentów, niezależnie od przyczyny czy czasu ich wystąpienia (okres leczenia vs okres bez leczenia).

W ramach publikacji *Della Porta 2024* przedstawiono uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa (w ramach głównej analizy badania), z datą odcięcia we wrześniu 2023 roku (około 1 roku po ocenie bezpieczeństwa prezentowanej w ramach analizy interim). W momencie tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 21,4 (IQR: 14,2; 32,4) miesięcy dla grupy luspaterceptu oraz 20,3 (IQR: 12,7; 30,9) dla grupy EPO, natomiast mediana ekspozycji na leczenie wynosiła odpowiednio 61,9 (IQR: 33,0; 110,3) tygodni vs 44,7 (IQR: 24,1; 76,0) tygodni, odpowiednio w grupach LUS oraz EPO. Uzyskane wyniki dla oceny ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgonu, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (analiza główna, *Della Porta 2024*)

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych				

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	178/182 (97,8%)	166/179 (92,7%)	1,05 (1,01; 1,10) p = 0,0248	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 142) p = 0,0227
Pacjenci z ≥ 1 TEAE prawdopodobnie związanym z leczeniem	64/182 (35,2%)	37/179 (20,7%)	1,70 (1,20; 2,41) p = 0,0028	0,14 (0,05; 0,24) NNH = 7 (5; 19) p = 0,0019
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs)	90/182 (49,5%)	77/179 (43,0%)	1,15 (0,92; 1,44) p = 0,2218	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2193
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs) prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/182 (0,6%)	4/179 (2,2%)	0,25 (0,03; 2,18) p = 0,2075	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1718
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 3 lub 4	117/182 (64,3%)	93/179 (52,0%)	1,24 (1,04; 1,48) p = 0,0188	0,12 (0,02; 0,22) NNH = 9 (5; 45) p = 0,0167
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 3 lub 4 prawdopodobnie związanym z leczeniem	16/182 (8,8%)	5/179 (2,8%)	3,15 (1,18; 8,41) p = 0,0222	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (10; 82) p = 0,0137
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 5	17/182 (9,3%)	17/179 (9,5%)	0,98 (0,52; 1,86) p = 0,9594	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9594
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 5 prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/182 (0,6%)	0/179 (0,0%)	2,95 (0,12; 71,96) p = 0,5067	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4774
Pacjenci z TEAE prowadzącym do czasowego przerwania leczenia	68/182 (37,4%)	52/179 (29,1%)	1,29 (0,96; 1,73) p = 0,0960	0,08 (-0,01; 0,18) p = 0,0922
Pacjenci z TEAE prowadzącym do zmniejszenia dawki leku	8/182 (4,4%)	6/179 (3,4%)	1,31 (0,46; 3,70) p = 0,6088	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6071
Pacjenci z TEAE prowadzącym do wycofania dawki leku	24/182 (13,2%)	16/179 (8,9%)	1,48 (0,81; 2,68) p = 0,2025	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1969
Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia	11/182 (6,0%)	6/179 (3,4%)	1,80 (0,68; 4,77) p = 0,2351	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2254
Całkowita liczba zgonów	46/182 (25,3%)	47/179 (26,3%)	0,96 (0,68; 1,37) p = 0,8311	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8310
Zgony w trakcie okresu leczenia				
Liczba zgonów w trakcie okresu leczenia	17/182 (9,3%)	17/179 (9,5%)	0,98 (0,52; 1,86) p = 0,9594	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9594
Zgon z powodu choroby nowotworowej będącej przedmiotem badania lub powikłania związanego z chorobą	0/182 (0,0%)	0/179 (0,0%)	-	-

Reblozyl (luspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nowotworową będącą przedmiotem badania				
Zgon z powodu drugiej pierwotnej choroby nowotworowej lub powikłania związanego z drugą pierwotną chorobą nowotworową	1/182 (0,6%)	1/179 (0,6%)	0,98 (0,06; 15,60) p = 0,9906	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9906
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	12/182 (6,6%)	16/179 (8,9%)	0,74 (0,36; 1,51) p = 0,4071	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4050
Zgon z innej przyczyny	4/182 (2,2%)	0/179 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,23) p = 0,1425	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0694
Zgony w trakcie okresu po leczeniu				
Liczba zgonów w okresie po leczeniu	29/182 (15,9%)	30/179 (16,8%)	0,95 (0,60; 1,52) p = 0,8320	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8320
Zgon z powodu choroby nowotworowej będącej przedmiotem badania lub powikłania związanego z chorobą nowotworową będącą przedmiotem badania	5/182 (2,8%)	8/179 (4,5%)	0,61 (0,20; 1,84) p = 0,3851	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3803
Zgon z powodu drugiej pierwotnej choroby nowotworowej lub powikłania związanego z drugą pierwotną chorobą nowotworową	0/182 (0,0%)	2/179 (1,1%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2928	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2414
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	4/182 (2,2%)	3/179 (1,7%)	1,31 (0,30; 5,78) p = 0,7201	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7189
Zgon z innej przyczyny	17/182 (9,3%)	14/179 (7,8%)	1,19 (0,61; 2,35) p = 0,6071	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,6061
Brak danych	3/182 (1,7%)	3/179 (1,7%)	0,98 (0,20; 4,81) p = 0,9836	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9836

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji, raportowane w publikacji *Della Porta 2024*, były bardzo zbliżone do wyników analizy interim raportowanych w publikacji *Platzbecker 2023*, i prowadziły do tych samych wniosków.

Autorzy badania *COMMANDS* (publikacja *Platzbecker 2023*) przedstawili dodatkowe wyniki analizy ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, gdy okres obserwacji zawężono do 24 tygodni (okres obserwacji przyjęty w analizie interim opisywanej w publikacji do badania). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 51. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony odnotowano w tygodniach 1-24, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (Platzbecker 2023).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych				
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	151/178 (84,8%)	140/176 (79,6%)	1,07 (0,97; 1,18) p = 0,1951	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,1928
Pacjenci z ≥ 1 TEAE prawdopodobnie związanym z leczeniem	46/178 (25,8%)	24/176 (13,6%)	1,90 (1,21; 2,96) p = 0,0051	0,12 (0,04; 0,20) NNH = 9 (5; 25) p = 0,0035
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs)	32/178 (18,0%)	37/176 (21,0%)	0,86 (0,56; 1,31) p = 0,4703	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4694
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs) prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	3/176 (1,7%)	0,33 (0,03; 3,14) p = 0,3344	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3098
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 3 lub 4	63/178 (35,4%)	61/176 (34,7%)	1,02 (0,77; 1,36) p = 0,8849	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8849
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 3 lub 4 prawdopodobnie związanym z leczeniem	7/178 (3,9%)	4/176 (2,3%)	1,73 (0,52; 5,81) p = 0,3747	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3669
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 5	3/178 (1,7%)	6/176 (3,4%)	0,49 (0,13; 1,95) p = 0,3136	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3031
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 5 prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	0/176 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,33) p = 0,5046	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4767
Pacjenci z TEAE prowadzącym do czasowego przerwania leczenia	25/178 (14,0%)	25/176 (14,2%)	0,99 (0,59; 1,65) p = 0,9656	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9656
Pacjenci z TEAE prowadzącym do zmniejszenia dawki leku	3/178 (1,7%)	4/176 (2,3%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6926	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6916
Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia	7/178 (3,9%)	9/176 (5,1%)	0,77 (0,29; 2,02) p = 0,5940	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5929

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poza jakimikolwiek TEAEs uznanymi za prawdopodobnie związane z leczeniem, które odnotowano istotnie częściej wśród pacjentów otrzymujących luspatercept: RR = 1,90 (95% CI: 1,21; 2,96), p = 0,0051, NNH = 9 (95% CI: 5; 25), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

5.5.2.1 Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia (TEAEs)

Informacje o poszczególnych zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia podsumowano w tabeli poniżej. Zdarzenia te (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) definiowano jako nowe zdarzenia niepożądane (lub pogorszenie istniejących stanów) w czasie od otrzymania pierwszej dawki leku w ramach badania, do 42 dni po otrzymaniu ostatniej dawki.

Tabela 52. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie COMMANDS (Platzbecker 2023).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs ogółem				
Zmęczenie	26/178 (14,6%)	12/176 (6,8%)	2,14 (1,12; 4,11) p = 0,0219	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 13 (8; 72) p = 0,0168
Obrzęk obwodowy	23/178 (12,9%)	12/176 (6,8%)	1,90 (0,97; 3,69) p = 0,0600	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0528
Astenia	22/178 (12,4%)	25/176 (14,2%)	0,87 (0,51; 1,48) p = 0,6094	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6090
COVID-19	19/178 (10,7%)	17/176 (9,7%)	1,11 (0,59; 2,05) p = 0,7522	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7520
Biegunka	26/178 (14,6%)	20/176 (11,4%)	1,29 (0,75; 2,22) p = 0,3661	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3634
Nudności	21/178 (11,8%)	13/176 (7,4%)	1,60 (0,83; 3,09) p = 0,1641	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1574
Duszności	21/178 (11,8%)	13/176 (7,4%)	1,60 (0,83; 3,09) p = 0,1641	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1574
Nadciśnienie tętnicze	23/178 (12,9%)	12/176 (6,8%)	1,90 (0,97; 3,69) p = 0,0600	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0528
Niedokrwistość	17/178 (9,6%)	17/176 (9,7%)	0,99 (0,52; 1,87) p = 0,9724	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9724
TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia				
Zmęczenie	1/178 (0,6%)	1/176 (0,6%)	0,99 (0,06; 15,68) p = 0,9936	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9936
Obrzęk obwodowy	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,56) p = 0,9955	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Astenia	0/178 (0,0%)	1/176 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4958	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4742
COVID-19	6/178 (3,4%)	2/176 (1,1%)	2,97 (0,61; 14,50) p = 0,1792	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1550

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	2/178 (1,1%)	1/176 (0,6%)	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5763	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
Nudności	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,56) p = 0,9955	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Duszności	7/178 (3,9%)	2/176 (1,1%)	3,46 (0,73; 16,43) p = 0,1182	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0924
Nadciśnienie tętnicze	15/178 (8,4%)	8/176 (4,6%)	1,85 (0,81; 4,26) p = 0,1461	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1366
Niedokrwistość	13/178 (7,3%)	12/176 (6,8%)	1,07 (0,50; 2,28) p = 0,8586	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8586

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości obserwowanych zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub 4. Wyjątek stanowiło zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia), występujące istotnie częściej u chorych otrzymujących luspatercept: 14,6% vs 6,8%, RR = 2,14 (95% CI: 1,12; 4,11), p = 0,0219, NNH = 13 (95% CI: 8; 72).

Wyniki uaktualnionej analizy (ocena bezpieczeństwa w momencie głównej oceny badania *COMMANDS* – publikacja *Della Porta 2024*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs ogółem				
Biegunka	36/182 (19,8%)	25/179 (14,0%)	1,42 (0,89; 2,26) p = 0,1439	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1389
Zmęczenie	35/182 (19,2%)	15/179 (8,4%)	2,29 (1,30; 4,05) p = 0,0042	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 27) p = 0,0024
COVID-19	31/182 (17,0%)	30/179 (16,8%)	1,02 (0,64; 1,61) p = 0,9448	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9448
Nadciśnienie tętnicze	29/182 (15,9%)	16/179 (8,9%)	1,78 (1,00; 3,17) p = 0,0486	0,07 (0,00; 0,14) NNH = 15 (8; 431) p = 0,0426
Duszności	28/182 (15,4%)	15/179 (8,4%)	1,84 (1,02; 3,32) p = 0,0444	0,07 (0,00; 0,14) NNH = 15 (8; 267) p = 0,0384
Astenia	27/182 (14,8%)	39/179 (21,8%)	0,68 (0,44; 1,06) p = 0,0906	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0866

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęk obwodowy	27/182 (14,8%)	19/179 (10,6%)	1,40 (0,81; 2,42) p = 0,2324	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2277
Nudności	27/182 (14,8%)	16/179 (8,9%)	1,66 (0,93; 2,97) p = 0,0885	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0819
Ból pleców	25/182 (13,7%)	18/179 (10,1%)	1,37 (0,77; 2,41) p = 0,2832	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2791
Zawroty głowy	25/182 (13,7%)	17/179 (9,5%)	1,45 (0,81; 2,58) p = 0,2128	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2075
Niedokrwistość	24/182 (13,2%)	19/179 (10,6%)	1,24 (0,71; 2,19) p = 0,4519	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4499
Ból głowy	21/182 (11,5%)	16/179 (8,9%)	1,29 (0,70; 2,39) p = 0,4172	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4146
Infekcje dróg moczowych	19/182 (10,4%)	11/179 (6,2%)	1,70 (0,83; 3,47) p = 0,1454	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1375
Ból stawów	17/182 (9,3%)	20/179 (11,2%)	0,84 (0,45; 1,54) p = 0,5666	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5661
Zapalenie płuc	11/182 (6,0%)	19/179 (10,6%)	0,57 (0,28; 1,16) p = 0,1218	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1152
TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia				
Biegunka	5/182 (2,8%)	1/179 (0,6%)	4,92 (0,58; 41,68) p = 0,1441	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1008
Zmęczenie	1/182 (0,6%)	1/179 (0,6%)	0,98 (0,06; 15,60) p = 0,9906	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9906
COVID-19	5/182 (2,8%)	2/179 (1,1%)	2,46 (0,48; 12,51) p = 0,2784	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2590
Nadciśnienie tętnicze	19/182 (10,4%)	8/179 (4,5%)	2,34 (1,05; 5,20) p = 0,0376	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (9; 169) p = 0,0295
Duszności	8/182 (4,4%)	2/179 (1,1%)	3,93 (0,85; 18,27) p = 0,0805	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553
Astenia	1/182 (0,6%)	1/179 (0,6%)	0,98 (0,06; 15,60) p = 0,9906	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9906
Obrzęk obwodowy	0/182 (0,0%)	0/179 (0,0%)	-	-
Nudności	0/182 (0,0%)	0/179 (0,0%)	-	-
Ból pleców	2/182 (1,1%)	3/179 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,88) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6395
Zawroty głowy	1/182 (0,6%)	0/179 (0,0%)	2,95 (0,12; 71,96) p = 0,5067	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4774
Niedokrwistość	18/182 (9,9%)	14/179 (7,8%)	1,26 (0,65; 2,46) p = 0,4906	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4886
Ból głowy	1/182 (0,6%)	1/179 (0,6%)	0,98 (0,06; 15,60) p = 0,9906	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9906

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Infekcje dróg moczowych	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Ból stawów	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zapalenie płuc	10/182 (5,5%)	14/179 (7,8%)	0,70 (0,32; 1,54) p = 0,3779	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3751

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, wyniki analizy w dłuższym okresie obserwacji były zbliżone do wyników analizy przedstawionej w publikacji *Platzbecker 2023* – w większości przypadków, nie obserwowano różnic pomiędzy ocenianymi grupami. W porównaniu do analizy interim, gdzie jedynym zdarzeniem niepożądanym z istotnym zwiększeniem ryzyka jego wystąpienia po zastosowaniu luspaterceptu było zmęczenie, w uaktualnionej analizie obserwowano dodatkowo (oprócz istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zmęczenia) po stronie luspaterceptu istotnie częściej nadciśnienie tętnicze, 15,9% vs 8,9%, RR = 1,78 (95% CI: 1,00; 3,17), p = 0,0486, NNH = 15 (95% CI: 8; 431) oraz duszność: 15,4% vs 8,4%, RR = 1,84 (95% CI: 1,02; 3,32), p = 0,0444, NNH = 15 (95% CI: 8; 267). W przypadku uaktualnionej analizy po stronie luspaterceptu obserwowano również istotnie częściej nadciśnienie tętnicze w stopniu 3 lub 4: 10,4% vs 4,5%, RR = 2,34 (95% CI: 1,05; 5,20), p = 0,0376, NNH = 17 (95% CI: 9; 169).

5.5.2.2 Zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności (*events of interest*)

W badaniu *COMMANDS* wyróżniono grupę zdarzeń niepożądanych, które określono jako zdarzenia o szczególnej istotności (ang. *events of interest*) – informacje odnośnie ryzyka takich zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (*Platzbecker 2023*).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem				
Przynajmniej 1 AEs o szczególnej istotności	92/178 (51,7%)	67/176 (38,1%)	1,36 (1,07; 1,72) p = 0,0111	0,14 (0,03; 0,24) NNH = 8 (5; 30) p = 0,0093
Astenia	48/178 (27,0%) 34,1 zdarzeń/100 PY	38/176 (21,6%) 33,9 zdarzeń/100 PY	1,25 (0,86; 1,81) p = 0,2403	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2372

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	25/178 (14,0%) 15,9 zdarzeń/100 PY	13/176 (7,4%) 10 zdarzeń/100 PY	1,90 (1,01; 3,60) p = 0,0480	0,07 (0,00; 0,13) NNH = 16 (8; 390) p = 0,0415
Uszkodzenie nerek	14/178 (7,9%) 8,3 zdarzeń/100 PY	10/176 (5,7%) 7,4 zdarzeń/100 PY	1,38 (0,63; 3,03) p = 0,4164	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4131
Nowotwory	12/178 (6,7%) 6,9 zdarzeń/100 PY	9/176 (5,1%) 6,6 zdarzeń/100 PY	1,32 (0,57; 3,05) p = 0,5184	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5162
Zdarzenia zakrzepowozatorowe (<i>thromboembolic events</i>)	8/178 (4,5%) 4,6 zdarzeń/100 PY	5/176 (2,8%) 3,6 zdarzeń/100 PY	1,58 (0,53; 4,74) p = 0,4128	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,4072
Stany przednowotworowe	8/178 (4,5%) 4,5 zdarzeń/100 PY	9/176 (5,1%) 6,4 zdarzeń/100 PY	0,88 (0,35; 2,23) p = 0,7854	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7853
Uszkodzenie wątroby	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	5/176 (2,8%) 3,6 zdarzeń/100 PY	0,59 (0,14; 2,44) p = 0,4699	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4648
Miejscowe reakcje immunologiczne	5/178 (2,8%) 2,9 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	4,94 (0,58; 41,89) p = 0,1427	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0999
Uogólnione reakcje immunologiczne	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	1,48 (0,25; 8,77) p = 0,6637	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6612
Zwiększony udział erytropoezy pozaszpikowej	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	-	-
AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia				
Przynajmniej 1 AEs o szczególnej istotności	35/178 (19,7%)	26/176 (14,8%)	1,33 (0,84; 2,11) p = 0,2258	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2219
Astenia	1/178 (0,6%)	3/176 (1,7%)	0,33 (0,03; 3,14) p = 0,3344	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3098
Nadciśnienie tętnicze	17/178 (9,6%)	9/176 (5,1%)	1,87 (0,86; 4,08) p = 0,1168	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1077
Uszkodzenie nerek	2/178 (1,1%)	3/176 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,90) p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6435
Nowotwory	8/178 (4,5%)	5/176 (2,8%)	1,58 (0,53; 4,74) p = 0,4128	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,4072
Zdarzenia zakrzepowozatorowe (<i>thromboembolic events</i>)	5/178 (2,8%)	1/176 (0,6%)	4,94 (0,58; 41,89) p = 0,1427	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0999
Stany przednowotworowe	5/178 (2,8%)	5/176 (2,8%)	0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9855	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9855
Uszkodzenie wątroby	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	-	-
Miejscowe reakcje immunologiczne	0/178 (0,0%)	2/176 (1,1%)	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2944	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2418
Uogólnione reakcje immunologiczne	0/178 (0,0%)	1/176 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4958	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4742

Reblozyl (luspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększony udział erytropoezy pozaszpikowej	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	-	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obserwowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach w większości rozpatrywanych przypadków. Ogółem, ryzyko pojawienia się przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego o szczególnym znaczeniu było znamienne wyższe u osób poddanych leczeniu luspaterceptem – 51,7% vs 38,1%, RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,72), p = 0,0111, NNH = 8 (95% CI: 5; 30). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności, jedynie nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej u chorych stosujących luspatercept: 14,0% vs 7,4%, RR = 1,90 (95% CI: 1,01; 3,60), p = 0,0480, NNH = 16 (95% CI: 8; 390).

Wyniki oceny zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych w momencie głównej analizy skuteczności, *Della Porta 2024*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności, LUS vs EPO, badanie *COM-MANDS*, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem				
Przynajmniej 1 AEs o szczególnej istotności	111/182 (61,0%)	87/179 (48,6%)	1,25 (1,04; 1,52) p = 0,0194	0,12 (0,02; 0,23) NNH = 9 (5; 46) p = 0,0172
Astenia	59/182 (32,4%)	46/179 (25,7%)	1,26 (0,91; 1,75) p = 0,1621	0,07 (-0,03; 0,16) p = 0,1585
Nadciśnienie tętnicze	31/182 (17,0%)	17/179 (9,5%)	1,79 (1,03; 3,12) p = 0,0389	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 14 (7; 171) p = 0,0335
Uszkodzenie nerek	18/182 (9,9%)	13/179 (7,3%)	1,36 (0,69; 2,70) p = 0,3755	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3719
Nowotwory	18/182 (9,9%)	14/179 (7,8%)	1,26 (0,65; 2,46) p = 0,4906	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4886
Stany przednowotworowe	12/182 (6,6%)	14/179 (7,8%)	0,84 (0,40; 1,77) p = 0,6523	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6520
Zdarzenia zakrzepowazatorowe (<i>thromboembolic events</i>)	12/182 (6,6%)	6/179 (3,4%)	1,97 (0,75; 5,13) p = 0,1663	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1549
Uogólnione reakcje immunologiczne (nadwrażliwość)	7/182 (3,9%)	3/179 (1,7%)	2,29 (0,60; 8,74) p = 0,2232	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2066

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Miejscowe reakcje immunologiczne	5/182 (2,8%)	1/179 (0,6%)	4,92 (0,58; 41,68) p = 0,1441	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1008
Uszkodzenie wątroby	4/182 (2,2%)	5/179 (2,8%)	0,79 (0,21; 2,88) p = 0,7174	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7169
Zwiększony udział erytropoezy pozaszpikowej	0/182 (0,0%)	0/181 (0,0%)	-	-
AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia				
Przynajmniej 1 AEs o szczególnej istotności	45/182 (24,7%)	33/179 (18,4%)	1,34 (0,90; 2,00) p = 0,1493	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1450
Astenia	2/182 (1,1%)	3/179 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,88) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6395
Nadciśnienie tętnicze	21/182 (11,5%)	9/179 (5,0%)	2,29 (1,08; 4,87) p = 0,0306	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 115) p = 0,0236
Uszkodzenie nerek	4/182 (2,2%)	3/179 (1,7%)	1,31 (0,30; 5,78) p = 0,7201	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7189
Nowotwory	14/182 (7,7%)	8/179 (4,5%)	1,72 (0,74; 4,00) p = 0,2072	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1986
Stany przednowotworowe	6/182 (3,3%)	10/179 (5,6%)	0,59 (0,22; 1,59) p = 0,2968	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2908
Zdarzenia zakrzepowozatorowe (<i>thromboembolic events</i>)	7/182 (3,9%)	1/179 (0,6%)	6,88 (0,86; 55,39) p = 0,0698	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 348) p = 0,0317
Uogólnione reakcje immunologiczne (nadwrażliwość)	0/182 (0,0%)	2/179 (1,1%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2928	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2414
Miejscowe reakcje immunologiczne	0/182 (0,0%)	0/179 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,30) p = 0,9934	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Uszkodzenie wątroby	0/182 (0,0%)	1/179 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4938	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4737
Zwiększony udział erytropoezy pozaszpikowej	0/182 (0,0%)	0/181 (0,0%)	-	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W dłuższym (o około rok w stosunku do danych prezentowanych w *Platzbecker 2023*) okresie obserwacji obserwowano podobne wyniki oceny bezpieczeństwa w kontekście zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności, co we wcześniejszej analizie: ogółem większość zdarzeń występowała z podobną częstością w obu grupach, ale obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ogółem zdarzeń o specjalnym znaczeniu oraz nadciśnienia tętniczego (niezależnie od stopnia nasilenia) po stronie luspaterceptu. W ramach uaktualnionej analizy dodatkowo odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia

nadciśnienia tętniczego w 3 lub 4 stopniu nasilenia po stronie luspaterceptu: RR = 2,29 (1,08; 4,87) p = 0,0306, NNH = 16 (95% CI: 9; 115).

Autorzy badania *COMMANDS* (publikacja *Platzbecker 2023*) przedstawili również analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności w okresie obserwacji wyróżnionym dla analizy interim, czyli w tygodniach 1-24.

Tabela 56. Poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności w tygodniach 1-24, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (*Platzbecker 2023*).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Astenia	39/178 (21,9%)	27/176 (15,3%)	1,43 (0,92; 2,23) p = 0,1158	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1110
Nadciśnienie tętnicze	21/178 (11,8%)	11/176 (6,3%)	1,89 (0,94; 3,80) p = 0,0749	0,06 (0,00; 0,11) p = 0,0670
Uszkodzenie nerek	9/178 (5,1%)	5/176 (2,8%)	1,78 (0,61; 5,21) p = 0,2924	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2834
Nowotwory	4/178 (2,3%)	6/176 (3,4%)	0,66 (0,19; 2,30) p = 0,5127	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5097
Zdarzenia zakrzepowozatorowe (<i>thromboembolic events</i>)	3/178 (1,7%)	4/176 (2,3%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6926	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6916
Stany przednowotworowe	3/178 (1,7%)	5/176 (2,8%)	0,59 (0,14; 2,44) p = 0,4699	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4648
Uszkodzenie wątroby	3/178 (1,7%)	0/176 (0,0%)	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Miejscowe reakcje immunologiczne	1/178 (0,6%)	2/176 (1,1%)	0,49 (0,05; 5,40) p = 0,5637	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5560
Uogólnione reakcje immunologiczne	1/178 (0,6%)	2/176 (1,1%)	0,49 (0,05; 5,40) p = 0,5637	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5560
Zwiększony udział erytropoezy pozaszpikowej	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	-	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności rozpatrywanych w tygodniach 1-24, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5.2.3 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *COMMANDS* wyróżnili poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs), które klasyfikowano jako ciężkie (*serious*). Dane odnośnie takich zdarzeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Poszczególne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (Platzbecker 2023).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z przynajmniej 1 ciężkim TEAEs	68/178 (38,2%) 47,6 zdarzeń/100 PY	60/176 (34,1%) 52 zdarzenia/100 PY	1,12 (0,85; 1,48) p = 0,4216	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4203
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	23/178 (12,9%) 13,9 zdarzeń/100 PY	33/176 (18,8%) 25,1 zdarzeń/100 PY	0,69 (0,42; 1,12) p = 0,1364	-0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1320
COVID-19	9/178 (5,1%) 5,2 zdarzeń/100 PY	9/176 (5,1%) 6,5 zdarzeń/100 PY	0,99 (0,40; 2,43) p = 0,9804	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9804
Zapalenie płuc	6/178 (3,4%) 3,4 zdarzeń/100 PY	9/176 (5,1%) 6,5 zdarzeń/100 PY	0,66 (0,24; 1,81) p = 0,4195	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,4158
Zapalenie tkanki łącznej	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,25) p = 0,3011	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2436
Posocznica (sepsa)	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5763	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
Zakażenia dróg moczowych	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5763	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
Zapalenie płuc związane z COVID-19	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	6/176 (3,4%) 4,3 zdarzeń/100 PY	0,16 (0,02; 1,35) p = 0,0935	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0541
Wstrząs septyczny	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	0,49 (0,05; 5,40) p = 0,5637	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5560
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane)				
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane) ogółem	14/178 (7,9%) 8 zdarzeń/100 PY	13/176 (7,4%) 9,5 zdarzeń/100 PY	1,06 (0,52; 2,20) p = 0,8653	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8652
MDS	5/178 (2,8%) 2,8 zdarzeń/100 PY	6/176 (3,4%) 4,2 zdarzeń/100 PY	0,82 (0,26; 2,65) p = 0,7453	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7450
Rak kolczystokomórkowy skóry	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	0,49 (0,05; 5,40) p = 0,5637	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5560
Zaburzenia serca				
Zaburzenia serca ogółem	9/178 (5,1%) 5,2 zdarzeń/100 PY	8/176 (4,6%) 5,8 zdarzeń/100 PY	1,11 (0,44; 2,82) p = 0,8223	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8221

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Migotanie przedsionków	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	9/178 (5,1%) 5,1 zdarzeń/100 PY	4/176 (2,3%) 2,9 zdarzeń/100 PY	2,22 (0,70; 7,09) p = 0,1764	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1618
Zgon	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5763	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
Gorączka	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	3/176 (1,7%) 2,1 zdarzeń/100 PY	0,66 (0,11; 3,90) p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6435
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	9/178 (5,1%) 5,3 zdarzeń/100 PY	6/176 (3,4%) 4,3 zdarzeń/100 PY	1,48 (0,54; 4,08) p = 0,4451	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4409
Złamanie miednicy	4/178 (2,3%) 2,3 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	8,90 (0,48; 164,08) p = 0,1415	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0691
Załamania żebra	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,25) p = 0,3011	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2436
Krwak podskórny	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5763	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
Złamanie kręgosłupa	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	0,49 (0,05; 5,40) p = 0,5637	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5560
Zaburzenia naczyniowe				
Zaburzenia naczyniowe ogółem	8/178 (4,5%) 4,6 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	7,91 (1,00; 62,59) p = 0,0500	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (14; 146) p = 0,0175
Niedociśnienie tętnicze	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	5/178 (2,8%) 2,9 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	2,47 (0,49; 12,57) p = 0,2755	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2564
Odwodnienie	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%) 0 zdarzeń/100 PY	4,94 (0,24; 102,25) p = 0,3011	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2436
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	5/178 (2,8%) 2,9 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	4,94 (0,58; 41,89) p = 0,1427	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0999

Reblozyl (luspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie kości i stawów	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,25) p = 0,3011	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2436
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	5/178 (2,8%) 2,8 zdarzeń/100 PY	7/176 (4,0%) 5 zdarzeń/100 PY	0,71 (0,23; 2,18) p = 0,5459	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5438
Duszność	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	2,97 (0,31; 28,24) p = 0,3443	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3180
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	5/176 (2,8%) 3,6 zdarzeń/100 PY	0,59 (0,14; 2,44) p = 0,4699	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4648
Niedokrwistość	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	3/176 (1,7%) 2,2 zdarzeń/100 PY	0,66 (0,11; 3,90) p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6435
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	5/176 (2,8%) 3,6 zdarzeń/100 PY	0,59 (0,14; 2,44) p = 0,4699	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4648
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/178 (0,0%)	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2944	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2418
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	4/176 (2,3%) 2,9 zdarzeń/100 PY	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6926	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6916
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	2/178 (1,1%) 1,1 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,25) p = 0,3011	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2436
Zdarzenia prawdopodobnie związane z leczeniem				
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs) prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	3/176 (1,7%)	0,33 (0,03; 3,14) p = 0,3344	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3098
Ostra białaczka szpikowa	1/178 (0,6%)	0/176 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,33) p = 0,5046	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4767
Ostry zespół wieńcowy	0/178 (0,0%)	1/176 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4958	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4742
Ostre zapalenie skóry w przebiegu gorączki neutropenicznej z objawem gorączki (<i>acute febrile neutrophilic dermatosis with pyrexia</i>)	0/178 (0,0%)	1/176 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4958	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4742
Zapalenie wątroby z objawem astenii	0/178 (0,0%)	1/176 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4958	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4742

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia obserwowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach (38,2% vs 34,1%). W żadnym przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizowanej kategorii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia SAEs w dłuższym okresie obserwacji (analiza przedstawiona w publikacji *Della Porta 2024*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Poszczególne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z przynajmniej 1 ciężkim TEAEs	90/182 (49,5%)	77/179 (43,0%)	1,15 (0,92; 1,44) p = 0,2218	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2193
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	31/182 (17,0%)	40/179 (22,4%)	0,76 (0,50; 1,16) p = 0,2064	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2035
Zapalenie płuc	9/182 (5,0%)	13/179 (7,3%)	0,68 (0,30; 1,55) p = 0,3609	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3576
COVID-19	8/182 (4,4%)	10/179 (5,6%)	0,79 (0,32; 1,95) p = 0,6042	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,6034
Zapalenie płuc związane z COVID-19	4/182 (2,2%)	6/179 (3,4%)	0,66 (0,19; 2,28) p = 0,5075	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5045
Zapalenie tkanki łącznej	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Posocznica	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Zakażenia dróg moczowych	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Wstrząs septyczny	1/182 (0,6%)	2/179 (1,1%)	0,49 (0,04; 5,38) p = 0,5608	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5533
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane)				
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane) ogółem	21/182 (11,5%)	19/179 (10,6%)	1,09 (0,61; 1,95) p = 0,7799	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,7797
MDS	7/182 (3,9%)	10/179 (5,6%)	0,69 (0,27; 1,77) p = 0,4381	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4354
Rak kolczystokomórkowy skóry	2/182 (1,1%)	3/179 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,88) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6395
Transformacja w AML	2/182 (1,1%)	1/179 (0,6%)	1,97 (0,18; 21,50) p = 0,5793	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Zaburzenia serca				

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia serca ogółem	14/182 (7,7%)	8/179 (4,5%)	1,72 (0,74; 4,00) p = 0,2072	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1986
Migotanie przedsionków	3/182 (1,7%)	0/179 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,35) p = 0,2008	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1290
Niewydolność serca	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zawał mięśnia sercowego	2/182 (1,1%)	1/179 (0,6%)	1,97 (0,18; 21,50) p = 0,5793	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	14/182 (7,7%)	12/179 (6,7%)	1,15 (0,55; 2,41) p = 0,7167	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7163
Złamanie miednicy	4/182 (2,2%)	0/179 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,23) p = 0,1425	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0694
Upadki	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Urazy głowy	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Złamanie żebra	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Złamanie kręgosłupa	2/182 (1,1%)	3/179 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,88) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6395
Krwiak podskórny	2/182 (1,1%)	1/179 (0,6%)	1,97 (0,18; 21,50) p = 0,5793	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Złamanie biodra	1/182 (0,6%)	2/179 (1,1%)	0,49 (0,04; 5,38) p = 0,5608	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5533
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	13/182 (7,1%)	4/179 (2,2%)	3,20 (1,06; 9,62) p = 0,0387	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (11; 171) p = 0,0261
Zgon	4/182 (2,2%)	0/179 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,23) p = 0,1425	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0694
Gorączka	4/182 (2,2%)	3/179 (1,7%)	1,31 (0,30; 5,78) p = 0,7201	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7189
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zaburzenia układu pokarmowego ogółem	11/182 (6,0%)	4/179 (2,2%)	2,70 (0,88; 8,34) p = 0,0832	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0675
Biegunka	3/182 (1,7%)	0/179 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,35) p = 0,2008	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1290
Krwotok w układzie pokarmowym	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedrożność jelita cienkiego	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zaburzenia naczyniowe				
Zaburzenia naczyniowe ogółem	8/182 (4,4%)	1/179 (0,6%)	7,87 (0,99; 62,27) p = 0,0506	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 151) p = 0,0178
Niedociśnienie tętnicze	3/182 (1,7%)	0/179 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,35) p = 0,2008	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1290
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	7/182 (3,9%)	3/179 (1,7%)	2,29 (0,60; 8,74) p = 0,2232	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2066
Odwodnienie	3/182 (1,7%)	0/179 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,35) p = 0,2008	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1290
Zmniejszenie apetytu	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6/182 (3,3%)	2/179 (1,1%)	2,95 (0,60; 14,42) p = 0,1814	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1568
Zapalenie kości i stawów	2/182 (1,1%)	1/179 (0,6%)	1,97 (0,18; 21,50) p = 0,5793	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	6/182 (3,3%)	8/179 (4,5%)	0,74 (0,26; 2,08) p = 0,5656	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5643
Duszność	4/182 (2,2%)	1/179 (0,6%)	3,93 (0,44; 34,86) p = 0,2185	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1795
Płyn w jamie opłucnej	0/182 (0,0%)	2/179 (1,1%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2928	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2414
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	5/182 (2,8%)	6/179 (3,4%)	0,82 (0,25; 2,64) p = 0,7387	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7384
Kamica żółciowa	1/182 (0,6%)	2/179 (1,1%)	0,49 (0,04; 5,38) p = 0,5608	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5533
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/182 (0,0%)	2/179 (1,1%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2928	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2414
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	5/182 (2,8%)	5/179 (2,8%)	0,98 (0,29; 3,34) p = 0,9787	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9787
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441

Reblozyl (luspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Udar	2/182 (1,1%)	0/179 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,73) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3/182 (1,7%)	5/179 (2,8%)	0,59 (0,14; 2,43) p = 0,4655	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4606
Niedokrwistość	2/182 (1,1%)	3/179 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,88) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6395
Zaburzenia psychiatryczne				
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Splątanie	2/182 (1,1%)	1/179 (0,6%)	1,97 (0,18; 21,50) p = 0,5793	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Zaburzenia nerek i układu moczowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	3/182 (1,7%)	3/179 (1,7%)	0,98 (0,20; 4,81) p = 0,9836	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9836
Zaburzenia oka				
Zaburzenia oka ogółem	2/182 (1,1%)	1/179 (0,6%)	1,97 (0,18; 21,50) p = 0,5793	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Zdarzenia prawdopodobnie związane z leczeniem				
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs) prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/182 (0,6%)	4/179 (2,2%)	0,25 (0,03; 2,18) p = 0,2075	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1718
Ostra białaczka szpikowa	1/182 (0,6%)	0/179 (0,0%)	2,95 (0,12; 71,96) p = 0,5067	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4774
Ostry zespół wieńcowy	0/182 (0,0%)	1/179 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4938	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4737
Ostre zapalenie skóry w przebiegu gorączki neutropenicznej z objawem gorączki (<i>acute febrile neutrophilic dermatosis with pyrexia</i>)	0/182 (0,0%)	1/179 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4938	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4737
Zapalenie wątroby z objawem astenii	0/182 (0,0%)	1/179 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4938	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4737
Cukrzyca	0/182 (0,0%)	1/179 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4938	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4737

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane w dłuższym okresie obserwacji występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach. Jedynie w przypadku zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (rozpatrywanych jako kategoria zdarzeń niepożądanych) odnotowano istotne zwiększenie ryzyka ich

Reblozyl (luspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

wystąpienia po stronie luspaterceptu: RR = 3,20 (95% CI: 1,06; 9,62), p = 0,0387, NNH = 21 (95% CI: 11; 171).

5.5.2.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia

W ramach badania *COMMANDS* przeprowadzono również szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs) w stopniu nasilenia 3 lub 4, które wystąpiły u przynajmniej 3 chorych w którejkolwiek z analizowanych grup. Dane odnośnie takich zdarzeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4, obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs) u ≥ 3 chorych, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS* (Platzbecker 2023).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przynajmniej 1 TEAEs 3 lub 4 stopnia	97/178 (54,5%) 85,3 zdarzeń/100 PY	75/176 (42,6%) 72,9 zdarzeń/100 PY	1,28 (1,03; 1,59) p = 0,0269	0,12 (0,02; 0,22) NNH = 9 (5; 65) p = 0,0243
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	24/178 (13,5%) 14,4 zdarzeń/100 PY	22/176 (12,5%) 17,2 zdarzeń/100 PY	1,08 (0,63; 1,85) p = 0,7833	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7832
Niedokrwistość	13/178 (7,3%) 7,6 zdarzeń/100 PY	12/176 (6,8%) 9,1 zdarzeń/100 PY	1,07 (0,50; 2,28) p = 0,8586	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8586
Neutropenia	7/178 (3,9%) 4 zdarzeń/100 PY	10/176 (5,7%) 7,3 zdarzeń/100 PY	0,69 (0,27; 1,78) p = 0,4445	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4416
Trombocytopenia	7/178 (3,9%) 4 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	6,92 (0,86; 55,67) p = 0,0690	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 30 (16; 333) p = 0,0314
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	23/178 (12,9%) 13,9 zdarzeń/100 PY	28/176 (15,9%) 20,9 zdarzeń/100 PY	0,81 (0,49; 1,35) p = 0,4247	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4233
Zapalenie płuc	7/178 (3,9%) 4,1 zdarzeń/100 PY	11/176 (6,3%) 8 zdarzeń/100 PY	0,63 (0,25; 1,59) p = 0,3260	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3209
COVID-19	6/178 (3,4%) 3,4 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	2,97 (0,61; 14,50) p = 0,1792	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1550
Zakażenia dróg moczowych	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	1,48 (0,25; 8,77) p = 0,6637	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6612
Zapalenie płuc związane z COVID-19	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	6/176 (3,4%) 4,3 zdarzeń/100 PY	0,16 (0,02; 1,35) p = 0,0935	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0541
Zaburzenia naczyniowe				
Zaburzenia naczyniowe ogółem	22/178 (12,4%) 13,6 zdarzeń/100 PY	12/176 (6,8%) 9,2 zdarzeń/100 PY	1,81 (0,93; 3,55) p = 0,0827	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0751

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	15/178 (8,4%) 9 zdarzeń/100 PY	8/176 (4,6%) 6,1 zdarzeń/100 PY	1,85 (0,81; 4,26) p = 0,1461	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1366
Niedociśnienie tętnicze	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	1/176 (0,6%) 0,7 zdarzeń/100 PY	2,97 (0,31; 28,24) p = 0,3443	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3180
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	13/178 (7,3%) 7,7 zdarzeń/100 PY	7/176 (4,0%) 5,1 zdarzeń/100 PY	1,84 (0,75; 4,49) p = 0,1832	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1735
Omdlenia	6/178 (3,4%) 3,4 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	2,97 (0,61; 14,50) p = 0,1792	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1550
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	13/178 (7,3%) 7,7 zdarzeń/100 PY	7/176 (4,0%) 5 zdarzeń/100 PY	1,84 (0,75; 4,49) p = 0,1832	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1735
Duszność	7/178 (3,9%) 4 zdarzeń/100 PY	2/176 (1,1%) 1,4 zdarzeń/100 PY	3,46 (0,73; 16,43) p = 0,1182	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0924
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane)				
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane)	12/178 (6,7%) 6,8 zdarzeń/100 PY	10/176 (5,7%) 7,1 zdarzeń/100 PY	1,19 (0,53; 2,68) p = 0,6801	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6794
MDS	5/178 (2,8%) 2,8 zdarzeń/100 PY	5/176 (2,8%) 3,5 zdarzeń/100 PY	0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9855	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9855
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	11/178 (6,2%) 6,7 zdarzeń/100 PY	14/176 (8,0%) 10,3 zdarzeń/100 PY	0,78 (0,36; 1,66) p = 0,5159	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5146
Odwodnienie	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%) 0 zdarzeń/100 PY	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Przeładowanie żelazem	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	7/176 (4,0%) 5 zdarzeń/100 PY	0,14 (0,02; 1,14) p = 0,0658	-0,03 (-0,07; 0,00) NNT = 30 (16; 307) p = 0,0302
Zaburzenia serca				
Zaburzenia serca ogółem	10/178 (5,6%) 5,9 zdarzeń/100 PY	6/176 (3,4%) 4,3 zdarzeń/100 PY	1,65 (0,61; 4,44) p = 0,3229	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3158
Migotanie przedsionków	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%) 0 zdarzeń/100 PY	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	9/178 (5,1%) 5,3 zdarzeń/100 PY	5/176 (2,8%) 3,5 zdarzeń/100 PY	1,78 (0,61; 5,21) p = 0,2924	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2834

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złamanie miednicy	4/178 (2,3%) 2,3 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	8,90 (0,48; 164,08) p = 0,1415	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0691
Upadki	3/178 (1,7%) 1,7 zdarzeń/100 PY	0/176 (0,0%)	6,92 (0,36; 133,03) p = 0,1996	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1286
Złamanie kręgosłupa	1/178 (0,6%) 0,6 zdarzeń/100 PY	3/176 (1,7%) 2,1 zdarzeń/100 PY	0,33 (0,03; 3,14) p = 0,3344	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3098
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6/178 (3,4%)	4/176 (2,3%)	1,48 (0,43; 5,17) p = 0,5359	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5323
Ból pleców	2/178 (1,1%)	3/176 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,90) p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6435

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia występowały zmiennie częściej u pacjentów otrzymujących luspatercept (54,5% vs 42,6%): RR = 1,28 (95% CI: 1,03; 1,59), p = 0,0269, NNH = 9 (95% CI: 5; 65). W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych kwalifikowanych w opisywanej kategorii, w żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami.

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia (występujące u przynajmniej 3 chorych z analizowanych grup) przedstawiono również w uaktualnionej analizie, raportowanej w publikacji *Della Porta 2024*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4, obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs) u ≥ 3 chorych, LUS vs EPO, badanie *COMMANDS*, analiza uaktualniona (*Della Porta 2024*).

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przynajmniej 1 TEAEs 3 lub 4 stopnia	117/182 (64,3%)	93/179 (52,0%)	1,24 (1,04; 1,48) p = 0,0188	0,12 (0,02; 0,22) NNH = 9 (5; 45) p = 0,0167
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	31/182 (17,0%)	25/179 (14,0%)	1,22 (0,75; 1,98) p = 0,4223	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,4203
Niedokrwistość	18/182 (9,9%)	14/179 (7,8%)	1,26 (0,65; 2,46) p = 0,4906	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4886
Neutropenia	9/182 (5,0%)	11/179 (6,2%)	0,80 (0,34; 1,89) p = 0,6190	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6184
Trombocytopenia	8/182 (4,4%)	2/179 (1,1%)	3,93 (0,85; 18,27) p = 0,0805	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	30/182 (16,5%)	34/179 (19,0%)	0,87 (0,56; 1,35) p = 0,5328	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,5322
Zapalenie płuc	10/182 (5,5%)	14/179 (7,8%)	0,70 (0,32; 1,54) p = 0,3779	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3751
COVID-19	5/182 (2,8%)	2/179 (1,1%)	2,46 (0,48; 12,51) p = 0,2784	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2590
Zapalenie płuc związane z COVID-19	4/182 (2,2%)	6/179 (3,4%)	0,66 (0,19; 2,28) p = 0,5075	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5045
Zapalenie tkanki łącznej	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Posocznica	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Zakażenia dróg moczowych	3/182 (1,7%)	2/179 (1,1%)	1,48 (0,25; 8,72) p = 0,6681	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6654
Zaburzenia naczyniowe				
Zaburzenia naczyniowe ogółem	26/182 (14,3%)	12/179 (6,7%)	2,13 (1,11; 4,09) p = 0,0230	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 14 (8; 77) p = 0,0177
Nadciśnienie tętnicze	19/182 (10,4%)	8/179 (4,5%)	2,34 (1,05; 5,20) p = 0,0376	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (9; 169) p = 0,0295
Niedociśnienie tętnicze	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane)				
Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane)	18/182 (9,9%)	17/179 (9,5%)	1,04 (0,55; 1,96) p = 0,8996	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,8996
MDS	6/182 (3,3%)	10/179 (5,6%)	0,59 (0,22; 1,59) p = 0,2968	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2908
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	16/182 (8,8%)	8/179 (4,5%)	1,97 (0,86; 4,48) p = 0,1072	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0972
Omdlenia	10/182 (5,5%)	2/179 (1,1%)	4,92 (1,09; 22,13) p = 0,0379	0,04 (0,01; 0,08) NNH = 23 (13; 138) p = 0,0188
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	16/182 (8,8%)	7/179 (3,9%)	2,25 (0,95; 5,33) p = 0,0661	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0557
Duszność	8/182 (4,4%)	2/179 (1,1%)	3,93 (0,85; 18,27) p = 0,0805	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Krwotok z nosa	3/182 (1,7%)	0/179 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,35) p = 0,2008	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1290
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	14/182 (7,7%)	6/179 (3,4%)	2,29 (0,90; 5,84) p = 0,0813	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0693
Biegunka	5/182 (2,8%)	1/179 (0,6%)	4,92 (0,58; 41,68) p = 0,1441	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1008
Zaburzenia serca				
Zaburzenia serca ogółem	13/182 (7,1%)	7/179 (3,9%)	1,83 (0,75; 4,47) p = 0,1873	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1774
Migotanie przedsionków	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	13/182 (7,1%)	11/179 (6,2%)	1,16 (0,53; 2,53) p = 0,7040	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7034
Upadki	5/182 (2,8%)	1/179 (0,6%)	4,92 (0,58; 41,68) p = 0,1441	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1008
Złamanie miednicy	4/182 (2,2%)	0/179 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,23) p = 0,1425	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0694
Złamanie kręgosłupa	2/182 (1,1%)	4/179 (2,2%)	0,49 (0,09; 2,65) p = 0,4090	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,3996
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	13/182 (7,1%)	15/179 (8,4%)	0,85 (0,42; 1,74) p = 0,6608	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6605
Odwodnienie	4/182 (2,2%)	0/179 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,23) p = 0,1425	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0694
Przeładowanie żelazem	1/182 (0,6%)	7/179 (3,9%)	0,14 (0,02; 1,13) p = 0,0651	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 30 (16; 308) p = 0,0300
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	10/182 (5,5%)	4/179 (2,2%)	2,46 (0,79; 7,70) p = 0,1223	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1063
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	3/182 (1,7%)	0/179 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,35) p = 0,2008	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1290
Gorączka	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	9/182 (5,0%)	5/179 (2,8%)	1,77 (0,61; 5,18) p = 0,2971	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2879

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból pleców	2/182 (1,1%)	3/179 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,88) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6395
Zaburzenia psychiatryczne				
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	7/182 (3,9%)	7/179 (3,9%)	0,98 (0,35; 2,75) p = 0,9747	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9747
Splątanie	3/182 (1,7%)	1/179 (0,6%)	2,95 (0,31; 28,10) p = 0,3467	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3201
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	7/182 (3,9%)	4/179 (2,2%)	1,72 (0,51; 5,78) p = 0,3795	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3716
Badania diagnostyczne				
Badania diagnostyczne ogółem	6/182 (3,3%)	7/179 (3,9%)	0,84 (0,29; 2,46) p = 0,7546	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7544
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	5/182 (2,8%)	6/179 (3,4%)	0,82 (0,25; 2,64) p = 0,7387	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7384

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach uaktualnionej analizy, poza ogólnym odnotowaniem istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych po stronie luspaterceptu, obserwowano również istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń naczyniowych ogółem, nadciśnienia tętniczego oraz omdleń – wszystkie te AEs (w 3 lub 4 stopniu nasilenia) występowały istotnie częściej po stronie luspaterceptu. Ryzyko wystąpienia ogółem zaburzeń naczyniowych oraz nadciśnienia tętniczego było zwiększone ponad dwukrotnie względem grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 2,13 (95% CI: 1,11; 4,09), p = 0,0230, NNH = 14 (95% CI: 8; 77) oraz RR = 2,34 (95% CI: 1,05; 5,20), p = 0,0376, NNH = 17 (95% CI: 9; 169). Z kolei, ryzyko wystąpienia omdleń było prawie pięciokrotnie większe u pacjentów leczonych luspaterceptem: RR = 4,92 (95% CI: 1,09; 22,13), p = 0,0379, NNH = 23 (95% CI: 13; 138).

6 Luspatercept – badanie retrospektywne *Mukherjee 2024*

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie obserwacyjne pozwalające na ocenę skuteczności luspaterceptu w poszukiwanej populacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie *Mukherjee 2024*. Było to retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność LUS stosowanego w praktyce klinicznej w USA w populacji pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu nowotworu mielodysplastycznego niższego ryzyka. Większość informacji na temat metodyki i wyników badania *Mukherjee 2024* odnaleziono w publikacji o nazwie odpowiadającej nazwie badania (tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, informacje pochodzą z publikacji *Mukherjee 2024*). Dodatkowe wyniki dotyczące analizy w podgrupach zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Mukherjee 2024* (poster do tego abstraktu zaprezentowany na konferencji nie był dostępny, ale najważniejsze informacje w nim zawarte podsumowano w artykule referowanym jako *Conroy 2023*).

Opisywane badanie przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych przez onkologów lub hematologów zrzeszonych w *Cardinal Health Oncology Provider Extended Network* (OPEN), skupiającej ponad 800 lekarzy prowadzących leczenie w szpitalach lub prywatnych praktykach w USA. Odpowiednie dane zbierano w okresie od 31 maja do 12 lipca 2022 roku. Do badania włączano zidentyfikowanych w ten sposób pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego niższego ryzyka, którzy otrzymali leczenie luspaterceptem. Na etapie kwalifikacji do badania, nie zastosowano ograniczeń dotyczących liczby oraz rodzaju otrzymanych wcześniej terapii (z pewnymi wyjątkami, dotyczącymi m.in. leczenia otrzymanego w ramach badań klinicznych). Jednak należy zaznaczyć, że dla analizy własnej istotna była jedynie ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa LUS stosowanego w leczeniu pacjentów z zależną od przetoczeń niedokrwistością, z MDS niższego ryzyka, którzy nie otrzymali wcześniej czynników stymulujących erytropoezę. W związku z powyższym, kryteria włączenia do analizy własnej spełniła wyłącznie wyróżniona w obrębie populacji ogólnej badania podgrupa pacjentów nieleczonych ESA (autorzy zaznaczyli, że luspatercept stosowano u chorych RS+), licząca 33 chorych (13,0% populacji ogólnej); a odpowiednie informacje i wyniki ekstrahowano tylko dla tej podgrupy.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano zarówno pacjentów, którzy wyjściowo nie wymagali przetoczeń, jak i pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń. Wyjściowe

obciążenie przetoczeniami definiowano w oparciu o obserwację z okresu 8 tygodni przed rozpoczęciem terapii LUS i na tej podstawie klasyfikowano pacjenta do jednej z następujących kategorii: niezależność od przetoczeń (NTD, z ang. *non-transfusion dependent*) – brak przetoczeń (jeden zabieg przetoczeń definiowano jako otrzymanie dowolnej liczby jednostek KKCz i/lub KKP w ciągu jednego dnia), niskie obciążenie przetoczeniami (LTB, z ang. *low transfusion burden*) – 1-3 zabiegi przetoczeń, umiarkowane obciążenie przetoczeniami (MTB, z ang. *moderate transfusion burden*) – 4-5 zabiegów przetoczeń, wysokie obciążenie przetoczeniami (HTB, z ang. *high transfusion burden*) – ≥ 6 zabiegów. W trakcie leczenia luspaterceptem obciążenie przetoczeniami definiowano w oparciu o najniższą liczbę przetoczeń wykonanych podczas dowolnych kolejnych 8 tygodni, podobnie przypisując pacjenta do jednej z następujących kategorii: NTD, LTB, MTB i HTB.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Mukherjee 2024* było osiągnięcie lub utrzymanie niezależności od przetoczeń, trwającej przez ≥ 8 tygodni. Do analizowanych drugorzędowych punktów końcowych należały: osiągnięcie odpowiedzi czerwonokrwinkowej (według zmodyfikowanej definicji, mHI-E: definiowanej jako zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz i/lub KKP o ≥ 4 w ≥ 8 -tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym ≥ 4 zabiegi przetoczeń KKCz i/lub KKP lub zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl w ≥ 8 -tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym < 4 zabiegi przetoczeń), modyfikacje dawkowania luspaterceptu oraz zmiany w zakresie parametrów hematologicznych. Ocenę pod kątem poszukiwanych zmian prowadzono w okresie pierwszych 24 tygodni terapii luspaterceptem.

W badaniu nie przeprowadzono oszacowania liczebności próby wymaganej do uzyskania wiarygodnych wyników, co wynikało przede wszystkim z retrospektywnego charakteru badania (w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów zidentyfikowanych w ramach zaplanowanej rekrutacji, którzy spełnili przyjęte kryteria włączenia). Charakterystyki wyjściowe oraz większość punktów końcowych uwzględnionych w analizie przedstawiono z wykorzystaniem statystyk opisowych, a w analizie czasu trwania leczenia (wraz z 95% przedziałem ufności) wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące metodyki ocenianego badania. Szczegółowa, tabelaryczna charakterystyka badania jest dostępna w załączniku.

Tabela 61. Charakterystyka metodyki badania *Mukherjee 2024*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/ metodyka	Ocena jakości	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności próby	Liczebność grupy	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>Mukherjee 2024</i>	IV A / retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	NICE: 6/8 ¹	mediana [mies.]: 4,1 (zakres: 2,1-13,4) ²	Nie	N=33 ³	Wieloośrodkowe (USA) ⁴	<i>Bristol Myers Squibb</i>

- nie przyznano punktów z powodu retrospektywnego charakteru badania oraz braku określenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny;
- dane dla podgrupy pacjentów nieleczonych ESA (źródło danych; *Mukherjee 2024*); dla całej kohorty pacjentów włączonych do badania (N=253) mediana okresu obserwacji była równa 5,7 miesiąca (zakres: 2,1-34,5);
- liczebność podgrupy istotnej dla niniejszej analizy – pacjentów nieleczonych wcześniej ESA (liczebność populacji ogólnej badania: N=253);
- nie podano dokładnej liczby ośrodków uwzględnionych w badaniu, badanie przeprowadzono w oparciu o dane z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych przez onkologów lub hematologów zrzeszonych w *Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN)*, skupiającej ponad 800 lekarzy prowadzących leczenie w szpitalach lub prywatnych praktykach w USA.

Ze względu na retrospektywny charakter badania *Mukherjee 2024*, przedstawione informacje na temat przepływu chorych były ograniczone. Badanie przeprowadzono na podstawie danych medycznych pacjentów spełniających przyjęte kryteria selekcji, których zidentyfikowano w wyniku przeprowadzonej kwalifikacji (uczestników badania poszukiwano wśród chorych leczonych przez onkologów i hematologów zrzeszonych w społeczności OPEN, skupiającej ponad 800 lekarzy prowadzących leczenie w szpitalach lub prywatnych praktykach w USA). Analizowano dane dostępne w zadanym okresie obserwacji, tj. od 31 maja do 12 lipca 2022 roku. Ostatecznie, do badania zakwalifikowano 253 chorych z niedokrwistością występującą w przebiegu MDS niższego ryzyka, którzy otrzymali leczenie LUS, w tym 33 pacjentów włączono do istotnej dla niniejszej analizy podgrupy obejmującej pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA). W momencie zakończenia zbierania danych 31 z 33 pacjentów w analizowanej podgrupie kontynuowało stosowanie luspaterceptu. U pozostałych dwóch pacjentów odnotowano zakończenie leczenia przed datą zakończenia obserwacji, w tym jeden chory zakończył leczenie z powodu braku poprawy hematologicznej, a jeden chory zgodnie z decyzją lekarza, z powodu normalizacji stężenia hemoglobiny.

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat przepływu pacjentów w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej włączonej do badania *Mukherjee 2024*.

Tabela 62. Przepływ pacjentów w badaniu *Mukherjee 2024*; LUS; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA.

Etap badania	Przepływ chorych w podgrupie nieleczonych wcześniej ESA
Selekcja pacjentów	
Włączenie do badania	33 (100,0%)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Etap badania		Przepływ chorych w podgrupie nieleczonej wcześniej ESA
Obserwacja pacjentów		
Zakończenie leczenia	Brak poprawy hematologicznej	1 (3,0%)
	Decyzja lekarza (z powodu normalizacji stężenia hemoglobiny)	1 (3,0%)
Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia zbierania danych [^]		31 (93,9%)

[^] okres zbierania danych: 31.05-12.07.2022 r.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Mukherjee 2024* kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego, leczonych przez onkologów lub hematologów zrzeszonych w *Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN)*, skupiającej ponad 800 lekarzy prowadzących leczenie w szpitalach lub prywatnych praktykach w USA. Kryterium wymaganym dla włączanych pacjentów było zdiagnozowanie MDS niższego ryzyka (ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS lub ryzyko bardzo niskie, niskie lub pośrednie wg IPSS-R), a rozpoznanie zespołu powinno być potwierdzone wynikiem biopsji szpiku kostnego wykonanej 1 stycznia 2015 r. lub później. Na etapie kwalifikacji do badania wymagano również, aby włączani pacjenci otrzymali leczenie luspaterceptem, trwające co najmniej 12 tygodni (krótszy czas trwania terapii LUS był dopuszczalny jedynie, jeśli u pacjenta wystąpił zgon w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii). Jako kryteria dyskwalifikujące pacjenta z badania wymieniono: wcześniejsze leczenie luspaterceptem w ramach badania z randomizacją lub wcześniejsze stosowanie luspaterceptu w leczeniu beta-talasemii oraz wcześniejsze otrzymanie dowolnego leczenia MDS w ramach badania z randomizacją.

Kryteria włączenia i wykluczenia chorych z analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Mukherjee 2024*.

Badanie <i>Mukherjee 2024</i>	
Kryteria włączenia [#]	<p>Do badania kwalifikowano pacjentów leczonych przez onkologów lub hematologów, zrzeszonych w <i>Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN)</i> spełniających poniższe kryteria[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MDS niższego ryzyka (ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS lub ryzyko bardzo niskie, niskie lub pośrednie wg IPSS-R), potwierdzone wynikiem biopsji szpiku kostnego wykonanej 1 stycznia 2015 r. lub później, wiek ≥ 18 lat (w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem), otrzymanie ≥ 12 tygodni leczenia luspaterceptem (krótszy czas terapii był dozwolony jedynie w przypadku zgonu pacjenta w okresie < 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia), wcześniejsze leczenie, co najmniej przez ≥ 1 rok przed rozpoczęciem leczenia luspaterceptem, powinno być prowadzone przez lekarza zgłaszającego lub przez innego lekarza w tej samej placówce leczniczej

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie *Mukherjee 2024*

Kryteria wykluczenia [#]	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie luspaterceptem w ramach badania z randomizacją, wcześniejsze stosowanie luspaterceptu w leczeniu beta-talasemii, wcześniejsze otrzymanie dowolnego leczenia MDS w ramach badania z randomizacją.
--------------------------------------	--

[#] kryteria dotyczą wszystkich pacjentów włączanych do badania;

[^] okres zbierania danych: 31.05-12.07.2022 r.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Na etapie kwalifikacji do badania nie zastosowano ograniczeń dotyczących liczby ani rodzaju otrzymanych wcześniej terapii, z wyjątkiem wykluczenia pacjentów leczonych wcześniej w ramach badań klinicznych lub stosujących LUS w terapii beta-talasemii. W związku z przyjęciem przedstawionych powyżej kryteriów selekcji, w populacji ogólnej badania (N = 253), uwzględnieni zostali chorzy z zespołami mielodysplastycznymi, którzy wcześniej otrzymali 0 (1,2%), 1 (86,6%), 2 (9,5%) oraz 3 (2,8%) linie leczenia, najczęściej stosowaną interwencją były czynniki stymulujące erytropoezę (87,0% chorych, N=220). Należy zaznaczyć, że populacją istotną dla niniejszej analizy są wyłącznie pacjenci nieleczeni wcześniej ESA (*ESA-naive*), którzy stanowili 13,0% populacji ogólnej badania (N = 33); w związku z czym poniżej przedstawiono informacje na temat wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych wyłącznie dla tej podgrupy.

Wśród 33 pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę, 52% chorych stanowili mężczyźni, średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem wynosiła 70,1 lat. Mutację *SF3B1* stwierdzono u 18% pacjentów, a syderoblasty pierścieniowate były obecne u 97% chorych. Przed otrzymaniem leczenia LUS ≥ 1 linię terapii otrzymało 90,9% chorych (N = 30), a najczęściej stosowaną interwencją były czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) otrzymane przez 20 chorych (60,6%). Wyjściowo, prawie wszyscy pacjenci byli zależni od przetoczeń, w tym niskie obciążenie przetoczeniami (LTB, definiowane jako 1-3 zabiegi przetoczeń w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem terapii LUS) odnotowano u 27 chorych (81,8%), a umiarkowane (MTB, 4-5 zabiegów przetoczeń) – u 5 chorych (15,2%); tylko u jednego pacjenta niezależność od przetoczeń utrzymywała się w całym analizowanym okresie (8 tygodni) (3,0%). U żadnego pacjenta nie odnotowano wysokiego obciążenia przetoczeniami, definiowanego jako ≥ 6 zabiegów przetoczeń wykonanych w analizowanym 8-tygodniowym okresie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, włączonych do badania *Mukherjee 2024*.

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 64. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; *Mukherjee 2024*.

Oceniany parametr	Pacjenci nieleczeni wcześniej ESA, N=33	
Płeć męska, n (%) [^]	17* (52%)	
Wiek w okresie wyjściowym, średnia (SD) [lata] [#]	68,8 (8,3)	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia LUS, średnia (SD) [lata] [#]	70,1 (8,2) ¹	
Rasa biała, n (%) [^]	26* (79%)	
Pochodzenie etniczne inne niż hiszpańskie/latynoskie, n (%) [#]	29* (87,9%)	
Południe USA, n (%) [#]	28* (84,9%)	
Ubezpieczenie <i>Medicare</i> , n (%) [#]	20* (60,6%)	
Obecność mutacji <i>SF3B1</i> , n (%) [^]	6* (18%)	
Obecność syderoblastów pierścieniowatych, n (%) [^]	32* (97%)	
Wcześniejsze otrzymanie ≥ 1 linii leczenia, n (%)	Ogółem ²	30 (90,9%)
	GM-CSF	20 (60,6%*)
	NTD ⁴	1 (3,0%*)
Obciążenie przetoczeniami ³ , n (%)	LTB ⁵	27 (81,8%)
	MTB ⁶	5 (15,2%)
	HTB ⁷	0 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] źródło danych: doniesienie konferencyjne *Mukherjee 2024*;[#] źródło danych: *Conroy 2023*;¹ zakres: 56-83;² najczęściej pacjenci otrzymywali GM-CSF.³ wyjściowe obciążenie przetoczeniami oceniano w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia LUS;⁴ niezależność od przetoczeń (NTD) – 0 przetoczeń (jeden zabieg przetoczenia oznaczał otrzymanie dowolnej liczby jednostek KKCz i/lub KKP w ciągu jednego dnia) w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia LUS,⁵ niskie obciążenie przetoczeniami (LTB) – 1-3 zabiegi przetoczeń w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia LUS,⁶ umiarkowane obciążenie przetoczeniami (MTB) – 4-5 zabiegów przetoczeń w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia LUS,⁷ wysokie obciążenie przetoczeniami (HTB) – ≥ 6 zabiegów przetoczeń w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia LUS.GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*);NTD – niezależność od przetoczeń (z ang. *non-transfusion dependent*); LTB – niskie obciążenie przetoczeniami (z ang. *low transfusion burden*); MTB – umiarkowane obciążenie przetoczeniami (z ang. *moderate transfusion burden*); HTB – wysokie obciążenie przetoczeniami (z ang. *high transfusion burden*).

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił luspatercept. Zgodnie z zaleceniami, u wszystkich pacjentów terapię LUS rozpoczęto od dawki 1 mg/kg podawanej co 3 tygodnie. Wśród analizowanych pacjentów odnotowano przypadki modyfikacji dawkowania leku (zwiększenie lub zmniejszenie dawki, lub czasowe wstrzymanie leczenia), przy czym maksymalna dopuszczalna dawka LUS wynosiła 1,75 mg/kg, podawane co 3 tygodnie. Badanie przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, jednak autorzy nie podali szczegółowych informacji na temat przestrzegania przez pacjentów określonych przez FDA zasad dotyczących stosowania luspaterceptu.

Na etapie selekcji pacjentów do badania, nie zastosowano ograniczeń dotyczących dopuszczalnej liczby oraz rodzaju stosowanych wcześniej linii leczenia (z wyjątkiem wcześniejszego leczenia stosowanego w ramach badań klinicznych z randomizacją lub wcześniejszego stosowania luspaterceptu w leczeniu beta-talazemii). W wyniku przeprowadzonej kwalifikacji, do badania włączono pacjentów, którzy przed terapią luspaterceptem otrzymali od 0 do 3 linii leczenia, w tym największy odsetek chorych otrzymał wcześniej 1 linię terapii (86,6% pacjentów). Najczęściej stosowaną interwencją były czynniki stymulujące erytropoezę, które otrzymało 87,0% chorych. Do innych terapii stosowanych wcześniej przez pacjentów należały: G-CSF/GM-CSF; leki hipometylujące, steroidy anaboliczne lub androgeny oraz leki immunomodulujące. W niniejszej analizie populację docelową stanowili pacjenci nieleczeni wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę, w związku z czym ekstrahowano dane wyłącznie dla tej podgrupy, obejmującej 13,0% (N = 33) populacji ogólnej badania.

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat interwencji stosowanych przez pacjentów włączonych do ocenianego badania.

Tabela 65. Opis interwencji stosowanych w badaniu *Mukherjee 2024*.

Interwencja ¹	
Stosowane leczenie	<p>Wszyscy pacjenci (N = 253) byli leczeni luspaterceptem</p> <p>Rekomendowana dawka początkowa, zastosowana u wszystkich pacjentów, była równa 1 mg/kg podawane co 3 tygodnie. W razie potrzeby, pacjenci modyfikowali dawkowanie LUS (zwiększenie lub zmniejszenie dawki, lub czasowe wstrzymanie leczenia), a maksymalna dopuszczalna dawka to 1,75 mg/kg, podawane co 3 tygodnie.</p> <p>Badanie przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, jednak autorzy nie podali szczegółowych informacji na temat przestrzegania przez pacjentów określonych przez FDA zasad dotyczących stosowania luspaterceptu.</p>
Czas leczenia	Mediana czasu leczenia: 10,8 mies. (95% CI: 9,2; 13,3) ³
Wcześniejsze leczenie	<p>Nie podano ograniczeń dotyczących dopuszczalnej liczby oraz rodzaju wcześniejszych linii leczenia (z pewnymi wyjątkami)².</p> <p>Dane na temat wcześniejszego leczenia podano łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (N = 253):</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba wcześniejszych linii leczenia: 0 – 1,2% pacjentów (n=3), 1 – 86,6% pacjentów (n=219), 2 – 9,5% pacjentów (n=24), 3 – 2,8% pacjentów (n=7). Wcześniejsze leczenie ESA (najczęściej stosowana interwencja) otrzymało 87,0% pacjentów (n=220). Nie podano szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów stosujących poszczególne interwencje we wcześniejszych liniach leczenia. Do leków stosowanych wcześniej przez chorych należały: ESA oraz G-CSF/GM-CSF stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu, a także; leki hipometylujące, steroidy anaboliczne lub androgeny, oraz leki immunomodulujące⁴.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Interwencja ¹	
	Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane wyłącznie dla <u>podgrupy pacjentów nieleczonych ESA</u> : 13,0% pacjentów (N=33).
Kolejne linie leczenia	Do kolejnych linii leczenia stosowanych przez pacjentów po zakończeniu terapii luspaterceptem należały: ESA + lek hipometylujący, lek hipometylujący + wenetoklaks, kanakinumab + darbeopetyna alfa, decytabina + wenetoklaks, G-CSF/GM-CSF + lek hipometylujący, wenetoklaks + azacytydyna, chemioterapia indukcyjna + alloprzeszczenie komórek macierzystych ⁴ .

- 1 dane dla całej kohorty; zgodnie z informacjami podanymi przez autorów, dane dla podgrupy pacjentów nieleczonych ESA nie były wystarczająco dojrzałe, aby oszacować medianę czasu leczenia LUS dla tych chorych (*Conroy 2023*); nie podano szczegółowych informacji na temat dopuszczalnego czasu leczenia LUS i dozwolonych przyczyn zakończenia terapii, jednak podano, że wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie przed zakończeniem zbierania danych (cała kohorta), do przyczyn zakończenia leczenia LUS należały: pogorszenie choroby (pojawienie się konieczności przetoczeń lub zwiększenie liczby wymagań przetoczeń), pogorszenie choroby (progresja do MDS wyższego ryzyka), brak poprawy hematologicznej, zdarzenia niepożądane, decyzja pacjenta, zgon, inne; badanie prowadzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, w związku z czym czas leczenia i kryteria zakończenia terapii LUS powinny być zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA oraz postępowaniem obowiązującym w praktyce klinicznej w USA;
- 2 z wyjątkiem, następujących sytuacji, stanowiących kryteria wykluczenia z badania: wcześniejsze leczenie luspaterceptem w ramach badania z randomizacją; wcześniejsze stosowanie luspaterceptu w leczeniu beta-talidemii; wcześniejsze otrzymanie dowolnego leczenia MDS w ramach badania z randomizacją;
- 3 dane dla całej kohorty; zgodnie z informacjami podanymi przez autorów, dane dla podgrupy pacjentów nieleczonych ESA nie były wystarczająco dojrzałe, aby oszacować medianę czasu leczenia LUS dla tych chorych (*Conroy 2023*); nie podano szczegółowych informacji na temat dopuszczalnego czasu leczenia LUS i dozwolonych przyczyn zakończenia terapii, jednak podano, że wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie przed zakończeniem zbierania danych (cała kohorta), do przyczyn zakończenia leczenia LUS należały: pogorszenie choroby (pojawienie się konieczności przetoczeń lub zwiększenie liczby wymagań przetoczeń), pogorszenie choroby (progresja do MDS wyższego ryzyka), brak poprawy hematologicznej, zdarzenia niepożądane, decyzja pacjenta, zgon, inne; badanie prowadzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, w związku z czym czas leczenia i kryteria zakończenia terapii LUS powinny być zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA oraz postępowaniem obowiązującym w praktyce klinicznej w USA;
- 4 dane z wykresu.

Wśród włączonych do badania pacjentów leczonych luspaterceptem odnotowano przypadki modyfikacji dawkowania leku, które ze względu na charakter badania (badania retrospektywne oparte na danych pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA), powinny być prowadzone zgodnie z zasadami określonymi przez FDA.

Większość pacjentów w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej ESA nie wymagała modyfikacji dawkowania leku. U 69,7% chorych nie odnotowano redukcji dawki LUS, u 93,9% pacjentów nie zwiększono dawki leku, a u 97,0% chorych nie zastosowano czasowego przerwania leczenia.

W poniższej tabeli zebrano dostępne informacje na temat modyfikacji dawkowania luspaterceptu w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej ESA.

Tabela 66. Liczba pacjentów z modyfikacją dawkowania LUS; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie *Mukherjee 2024 (Conroy 2023)*.

Punkt końcowy	Brak redukcji dawki	Brak zwiększenia dawki	Brak czasowego przerwania leczenia
Liczba pacjentów z modyfikacją dawkowania leku, n/N (%)	23* (69,7%)	31* (93,9%)	32* (97,0%)

6.4 Skuteczność praktyczna

W badaniu *Mukherjee 2024* w ramach analizy skuteczności luspaterceptu oceniano m.in. osiągnięcie lub utrzymanie niezależności od przetoczeń (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz osiągnięcie odpowiedzi erytroidalnej. Ocenę pod kątem wymienionych punktów końcowych prowadzono w okresie pierwszych 24 tygodni terapii LUS, a analizowaną populację stanowili wszyscy włączeni do badania pacjenci, tj.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

chorzy z MDS niższego ryzyka, leczeni luspaterceptem, bez względu na wcześniej otrzymane leczenie. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyniki dla podgrupy wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania, stanowiącej populację docelową niniejszej analizy, obejmującej wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej ESA (N=33, 13,0% populacji ogólnej badania). Dla poszukiwanej podgrupy dostępne były wyniki dotyczące następujących punktów końcowych: osiągnięcie niezależności od przetoczeń i osiągnięcie odpowiedzi erytroidalnej, których definicje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności LUS w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie *Mukherjee 2024*.

Punkt końcowy	Definicja
Niezależność od przetoczeń	Brak konieczności wykonywania przetoczeń KKCz i/lub KKP utrzymujący się przez ≥ 8 tygodni ¹ lub ≥ 12 tygodni. Ocenę prowadzono podczas pierwszych 24 tygodni leczenia, w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów wyjściowo zależnych od przetoczeń.
Odpowiedź erytroidalna	Osiągnięcie odpowiedzi erytroidalnej (wg zmodyfikowanej definicji, mHI-E, z ang. <i>modified hematologic improvement-erythroid</i>) definiowanej jako zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz i/lub KKP ² o ≥ 4 w ≥ 8 -tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym ≥ 4 przetoczenia lub zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl w ≥ 8 -tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym < 4 przetoczenia. Ocenę prowadzono w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia u pacjentów wyjściowo zależnych od przetoczeń, którzy otrzymywali leczenie luspaterceptem przez ≥ 24 tygodnie

- osiągnięcie/utrzymanie niezależności od przetoczeń trwającej przez ≥ 8 tygodni było pierwszorzędowym punktem końcowym;
- jeden zabieg przetoczeń definiowano jako otrzymanie dowolnej liczby jednostek KKCz i/lub KKP w ciągu jednego dnia.

6.4.1 Niezależność od przetoczeń

Osiągnięcie niezależności od przetoczeń definiowano jako brak konieczności przetaczania koncentratu krwinek czerwonych i/lub koncentratu krwinek płytkowych, utrzymujący się przez ≥ 8 tygodni. Ocenę pod kątem analizowanego punktu końcowego prowadzono w okresie pierwszych 24 tygodni leczenia luspaterceptem. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów, którzy wyjściowo byli zależni od przetoczeń, tj. w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia LUS wymagali co najmniej jednego zabiegu przetoczeń.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny analizowanego punktu końcowego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropozę.

Tabela 68. Liczba pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie *Mukherjee 2024*.

Punkt końcowy	Pacjenci nieleczeni wcześniej ESA, N=32 [^]
TI ≥ 8 tygodni	31* (96,9%)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Punkt końcowy	Pacjenci nieleczeni wcześniej ESA, N=32 [^]
Liczba pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń, n (%)	TI \geq 12 tygodni 30* (93,8%)

[^] w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów wyjściowo zależnych od przeoczeń.

TI – niezależność od przetoczeń (z ang. *Transfusion Independence*)

Wśród 33 pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę, 32 chorych było wyjściowo zależnych od przetoczeń i zostało uwzględnionych w analizie ocenianego punktu końcowego. W 8-tygodniowym okresie poprzedzającym rozpoczęcie leczenia luspaterceptem analizowani pacjenci wymagali wykonania od 1 do 5 zabiegów przetoczeń, co przekładało się na niskie (n=27) lub umiarkowane (n=5) obciążenie przetoczeniami. W trakcie pierwszych 24 tygodni terapii luspaterceptem, prawie wszyscy pacjenci (96,9%, n=31) osiągnęli niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez \geq 8 tygodni, a u 93,8% chorych (n=30) taki stan utrzymywał się przez \geq 12 tygodni. Dodatkowo, u jednego pacjenta z analizowanej podgrupy, który w okresie wyjściowym nie wymagał przetoczeń (NTD, z ang. *non-transfusion dependent*), obserwowano utrzymywanie się statusu niezależności od przetoczeń przez \geq 12 tygodni.

6.4.2 Odpowiedź czerwonokrwinkowa (mHI-E)

Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *Mukherjee 2024* należało osiągnięcie odpowiedzi erytroidalnej (wg zmodyfikowanej definicji, mHI-E, z ang. *modified hematologic improvement-erythroid*) definiowanej jako zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz i/lub KKP o \geq 4 w \geq 8-tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym \geq 4 zabiegi przetoczeń lub zwiększenie stężenia Hb o \geq 1,5 g/dl w \geq 8-tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym $<$ 4 zabiegi przetoczeń. Ocenę pod kątem opisywanego punktu końcowego prowadzono w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia luspaterceptem. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów, którzy wyjściowo byli zależni od przetoczeń i otrzymywali leczenie luspaterceptem przez \geq 24 tygodnie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat liczby i odsetka pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie, zgodną z opisaną powyżej definicją.

Tabela 69. Liczba pacjentów osiągających odpowiedź czerwonokrwinkową (mHI-E); podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie *Mukherjee 2024*.

Punkt końcowy	Pacjenci nieleczeni wcześniej ESA, N=6 [^]
Liczba pacjentów osiągających odpowiedź erytroidalną (mHI-E), n (%)	5 (83,3%)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

[^] w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi erytroidalnej (mHI-E), tj. chorych, którzy wyjściowo zależnych od przetoczeń, którzy otrzymywali LUS przez ≥ 24 tygodnie.

W ramach oceny niniejszego punktu końcowego analizowano wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, którzy wyjściowo byli zależni od przetoczeń i otrzymywali leczenie luspaterceptem przez ≥ 24 tygodnie, co pozwoliło na uwzględnienie w analizie 6 pacjentów. Wśród tych chorych, w analizowanym okresie u 83,3% osób (5/6) odnotowano osiągnięcie odpowiedzi na leczenie zgodnej z opisaną definicją, a odpowiedź na leczenie zgodna z przedstawioną powyżej definicją nie wystąpiła tylko u jednego pacjenta.

7 Luspatercept vs darbepoetyna – ocena możliwości wykonania porównania pośredniego

W ramach przeglądu systematycznego ustalono, że obecnie istnieje tylko jedno opublikowane badanie kliniczne, które porównuje luspatercept z komparatorem (epoetyną) – randomizowane badanie kliniczne *COMMANDS*. W związku z brakiem bezpośrednich dowodów odnośnie skuteczności luspaterceptu z pozostałymi komparatorami ocenianymi w populacji nieleczonej ESA (darbepoetyną), oceniono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego luspaterceptu z darbepoetyną, przez wspólny komparator, którym w tym przypadku byłaby epoetyna (jedyne komparator badania *COMMANDS*). Szeroka strategia wyszukiwania umożliwiła potencjalną identyfikację badań dla komparatorów, a także opracowań wtórnych oraz analiz pośrednich, które mogły dotyczyć problemu porównania luspaterceptu z innymi niż EPO komparatorami, lub przynajmniej pozwolić na ocenę wzajemnej skuteczności terapii EPO oraz DAR w zakładanej populacji chorych (co pozwoliłoby na przyjęcie założenia, że skuteczność luspaterceptu względem epoetyny będzie można odnieść również do darbepoetyny).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno opracowanie wtórne (*Park 2019*), w którym bezpośrednio poruszono kwestię możliwości porównania pośredniego czynników stymulujących erytropoezę (EPO, DAR) w populacji chorych z zespołem mielodysplastycznym o niskim lub średnim ryzyku. W ramach przeglądu wykonano ocenę możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (*NMA feasibility assessment*) i ogółem rozpatrywano uwzględnienie w obliczeniach 4 badań z randomizacją: *ARCADE* (*Platzbecker 2017a*, porównanie darbepoetyny z placebo), *EPOANE3021* (*Fenaux 2018*, porównanie epoetyny z placebo), *Ferrini 1998* (porównanie epoetyny z placebo) oraz *Greenberg 2009* (porównanie epoetyny z najlepszą opieką medyczną). Autorzy przeglądu rozpatrywali badania pod względem ocenianej populacji, oceniając stopień ryzyka MDS, wyjściowe stosowanie ESA, a także wyjściowe stężenie erytropoetyny. Według autorów przeglądu, jedynie badania *ARCADE* oraz *EPOANE3021* raportowały stopień ryzyka MDS według IPSS i badania te uwzględniły pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem (kategorie odpowiednio „low” oraz „intermediate-1”), przy czym udział pacjentów z niskim ryzykiem był wyjściowo wyższy wśród chorych z badania *ARCADE*, w porównaniu do pacjentów z badania *EPOANE3021* (51% vs 45%). Pozostałe dwa badania nie stosowały oceny ryzyka MDS według IPSS. Autorzy przeglądu odnotowali również, że jedynie 2 badania raportowały dane dla pacjentów nie otrzymujących wyjściowo ESA (*ARCADE*, *Greenberg 2009*), a także zaznaczyli, że jedynie w badaniu *ARCADE* raportowano wyjściowe stężenie erytropoetyny. W ocenie autorów niniejszej analizy, analiza badania *EPOANE3021* wykonana w przeglądzie *Park 2019* mogła być niepełna, gdyż autorzy nie dysponowali

publikacją, a jedynie doniesieniem konferencyjnym dla tego badania – w publikacji raportowano zarówno ryzyko według IPSS (uwzględniono chorych z niskim i pośrednim ryzykiem), a także wyraźnie zaznaczono, że w badaniu uwzględniano pacjentów bez wcześniejszego leczenia ESA.

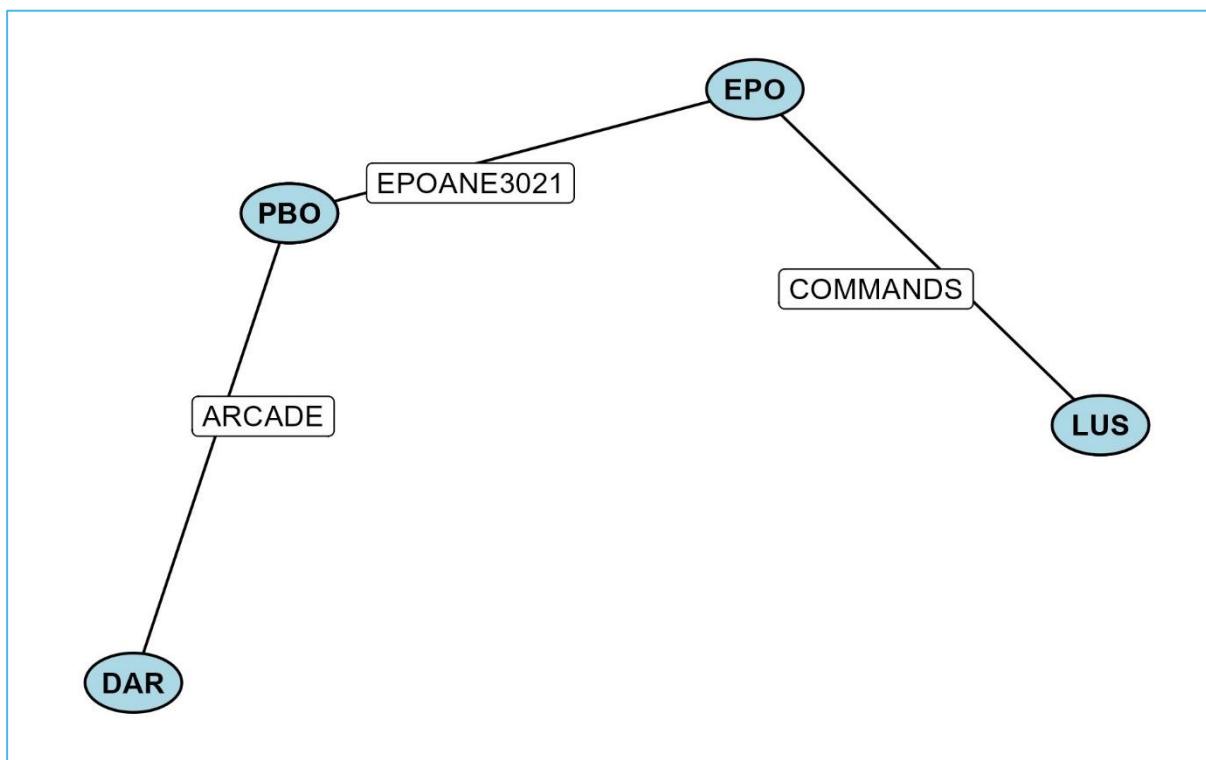
Autorzy przeglądu systematycznego *Park 2019* wskazywali również na szereg niezgodności pomiędzy głównymi dużymi badaniami rozpatrywanymi w ramach porównania pośredniego, umożliwiającymi porównanie darbepoetyny oraz – *ARCADE* oraz *EPOANE3021*. Wskazano, że zwiększenie dawki stosowanego leczenia było dozwolone w badaniu *EPOANE3021*, ale nie było w badaniu *ARCADE* (w trakcie fazy z randomizacją, po tym okresie dozwolono zwiększenie dawki), ponadto choć przetoczenie krwinek czerwonych było dozwolone w każdym z badań, dodatkowe leczenie wspomagające było zabronione w badaniu *ARCADE*, nie było również raportowane w badaniu *EPOANE3021*. Dodatkowo, głównym punktem końcowym badania *ARCADE* była częstość przetoczeń czerwonych krwinek, natomiast w badaniu *EPOANE3021* – odsetek pacjentów z odpowiedzią krwinkową w ciągu 24 tygodni, przy czym w badaniu *ARCADE* również raportowano odpowiedź krwinkową, według kryteriów IWG z 2000 oraz 2006 roku, podczas gdy w badaniu *EPOANE3021* jedynie odpowiedź według kryteriów z 2006 roku. Biorąc pod uwagę wszystkie ograniczenia wymienione powyżej, autorzy przeglądu *Park 2019* uznali przeprowadzenie metaanalizy sieciowej za niezasadne, i odstąpiono od jej wykonania.

7.1 Porównanie pośrednie przez wspólny komparator

W ramach przeglądu literatury w kierunku możliwości wykonania porównania pośredniego w ramach niniejszej analizy odnaleziono wszystkie 4 badania z randomizacją rozpatrywane w przeglądzie *Park 2019*, przy czym od razu wykluczono próbę *Greenberg 2009*, z uwagi na brak placebo jako grupy kontrolnej, co uniemożliwiało wykorzystanie badania w potencjalnej sieci porównania pośredniego – rozpatrywano więc przeprowadzenie porównania pośredniego przy wykorzystaniu danych z badań *ARCADE*, *EPOANE3021* oraz *Ferrini 1998*. Badanie *Ferrini 1998* po analizie publikacji uznano za niewłaściwe dla prowadzonej analizy – w badaniu nie podano jednoznacznych informacji odnośnie wcześniejszego stosowania ESA w analizowanej populacji, oraz odnośnie konieczności stosowania przetoczeń, nie zawarto również takich wymogów w kryteriach włączenia pacjentów, więc populację uznano za niezgodną z poszukiwaną. Ponadto, w badaniu stosowano epoetynę w dawce 150 IU/kg, co odbiegało od dawki stosowanej w badaniu *COMMANDS*, gdzie w grupie epoetyny stosowano dawkę 450 IU/kg.

Ostatecznie w porównaniu pośrednim rozpatrywano więc dwa badania RCT: *ARCADE* oraz *EPOANE3021*. Potencjalną sieć, jaką mogły utworzyć interwencje oceniane w tych badaniach, przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 17. Potencjalna sieć porównania pośredniego umożliwiająca porównania LUS vs DAR, na podstawie badań RCT.



Dysponując pełnymi publikacjami dla obu badań ustalono, że kryteria włączenia zastosowane w obu badaniach były zbliżone: obie próby uwzględniały dorosłych pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim ryzyku według klasyfikacji IPSS, nie otrzymujących wcześniej leczenia ESA, z wyjściowym stężeniem erytropoetyny <500 mU/ml (≤ 500 w badaniu *ARCADE*). W obu badaniach wymagano niskiego obciążenia przetoczeniami (<4 przetoczeń w ciągu 2 kolejnych 8-tygodniowych okresów przed randomizacją w badaniu *ARCADE*, oraz ogólnie ≤ 4 przetoczeń/8 tygodni w badaniu *EPOANE3021*), a także stężenia hemoglobiny ≤ 10 g/dl. Główną różnicą w stosunku do badania *COMMANDS* była możliwość uwzględnienia pacjentów nie wymagających stosowania przetoczeń krwi w obu badaniach (w próbie *COMMANDS* wymagano zależności od przetoczeń, w intensywności 2-6 jednostek na 8 tygodni), w związku z czym porównanie pośrednie należałoby zawęzić do wyników w podgrupie chorych zależnych od przetoczeń w badaniach *ARCADE* oraz *EPOANE3021*. W analizowanych badaniach jednak takie dane były raportowane bardzo szczątkowo – jedynie w próbie *EPOANE3021* przedstawiono wyniki dla chorych wymagających przetoczeń (podgrupa ta była jednak stosunkowo mało liczna, 44 vs 22 pacjenci w grupach EPO i PBO, co

stanowiło około połowę ocenianych pacjentów), tylko dla punktu końcowego odpowiedzi czerwono-krwinkowej według kryteriów IWG 2006. W badaniu *ARCADE* nie raportowano wyników w podgrupie chorych wymagających przetoczeń (a stanowili oni około 40% ocenianej populacji), co w zasadzie eliminuje możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego dla skuteczności rozpatrywanych leków – jedyne porównanie jakie można wykonać to ocena odpowiedzi czerwono-krwinkowej, przy czym dane z badania *ARCADE* siłą rzeczy dotyczyłyby jedynie całej ocenianej populacji. W związku z tym, podobnie jak postąpili autorzy badania *Park 2019*, odstąpiono od pośredniej oceny skuteczności analizowanych leków – niemniej jednak, w tabelach poniżej zebrano poglądowo wynik oceny odpowiedzi czerwono-krwinkowej według kryteriów, ale nie należy wyciągać żadnych wniosków na podstawie tych danych. Z uwagi na bardzo małą liczbę zdarzeń w badaniu *ARCADE*, w wariancie głównym analizy posłużono się metodą Buchera w celu porównania luspaterceptu z darbepoetyną. W przypadku wykorzystania danych z analizy eksploracyjnej post-hoc (ocena odpowiedzi wg niezależnej komisji) w badaniu *ARCADE*, udało się przeprowadzić obliczenia metaanalizy sieciowej (NMA), w związku z czym również zaprezentowano jej wyniki. Zarówno w jednym, jak i drugim wariancie analiz, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy luspaterceptem a darbepoetyną, z uwagi jednak na bardzo dużą heterogeniczność, w tym wyjściową zależność populacji od przetoczeń, nie należy wnioskować o równoważnej skuteczności obu leków na podstawie tych danych.

Tabela 70. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź HI-E według kryteriów IWG 2006 w badaniach rozpatrywanych w potencjalnym porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*
<i>COMMANDS</i> (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	109/147 (74,2%)	79/154 (51,3%)	1,45 (1,21; 1,73) p < 0,0001	0,23 (0,12; 0,33) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	2,72 (1,68; 4,43)
<i>EPOANE3021</i> (Fenaux 2018)	EPO vs PBO	7/44 (15,9%)	1/22 (4,6%)	3,50 (0,46; 26,70) p = 0,2269	0,11 (-0,03; 0,25) p = 0,1085	3,97 (0,46; 34,54)
<i>ARCADE</i> (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	11/75 (14,7%)	0/35 (0,0%)	10,89 (0,66; 179,79) p = 0,0950	0,15 (0,06; 0,24) NNT = 7 (5; 18) p = 0,0013	12,66 (0,72; 221,24)
<i>ARCADE</i> (Platzbecker 2017a) [^]	DAR vs PBO	27/89 (30,3%)	2/48 (4,2%)	7,28 (1,81; 29,31) p = 0,0052	0,26 (0,15; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	10,02 (2,27; 44,27)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wyniki dodatkowej analizy eksploracyjnej definiowanej post-hoc, ocena niezależnej komisji – wyniki te pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej.

Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi HI-E według kryteriów IWG z 2006 roku w wariancie Buchera (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnej skuteczności ocenianych leków).

Porównanie	RB (95% CI)*
LUS vs PBO	2,09 (1,62; 2,70)
DAR vs PBO	7,28 (1,81; 29,31)
LUS vs DAR	0,29 (0,07; 1,18)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi HI-E według kryteriów IWG z 2006 roku w wariancie NMA, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnej skuteczności ocenianych leków).

LUS	0,78 (0,02; 13,43)	0,36 (0,22; 0,59)	0,07 (0,00; 0,50)
1,27 (0,07; 50,96)	DAR	0,46 (0,03; 17,85)	0,08 (0,01; 0,32)
2,74 (1,70; 4,52)	2,16 (0,06; 35,70)	EPO	0,18 (0,01; 1,30)
15,15 (1,99; 456,87)	11,77 (3,12; 88,08)	5,46 (0,77; 161,93)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Analogicznie, w tabelach poniżej zaprezentowano poglądowo wyniki oceny bezpieczeństwa stosowanego leczenia, dla zdarzeń niepożądanych zgodnie raportowanych w odnalezionych badaniach.

Tabela 73. Odsetek pacjentów z ryzykiem wystąpienia określonego AEs w badaniach rozpatrywanych w potencjalnym porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*
AEs prowadzące do zakończenia leczenia						
<i>COMMANDS</i> (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	8/178 (4,5%)	4/176 (2,3%)	1,98 (0,61; 6,45) p = 0,2582	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2464	2,02 (0,60; 6,85) p = 0,2570
<i>EPOANE3021</i> (Fenaux 2018)	EPO vs PBO	9/85 (10,6%)	6/45 (13,3%)	0,79 (0,30; 2,09) p = 0,6406	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6510	0,77 (0,26; 2,32) p = 0,6418
<i>ARCADE</i> (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	3/98 (3,1%)	2/48 (4,2%)	0,73 (0,13; 4,25) p = 0,7307	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7428	0,73 (0,12; 4,50) p = 0,7311
SAEs						
<i>COMMANDS</i> (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	32/178 (18,0%)	37/176 (21,0%)	0,86 (0,56; 1,31) p = 0,4703	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4694	0,82 (0,49; 1,39) p = 0,4699
<i>EPOANE3021</i> (Fenaux 2018)	EPO vs PBO	22/85 (25,9%)	8/45 (17,8%)	1,46 (0,71; 3,00) p = 0,3093	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2747	1,62 (0,65; 3,99) p = 0,2993

Rebzołyl (Iuspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*
ARCADE (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	11/98 (11,2%)	8/48 (16,7%)	0,67 (0,29; 1,56) p = 0,3579	-0,05 (-0,18; 0,07) p = 0,3841	0,63 (0,24; 1,69) p = 0,3614
Zmęczenie						
COMMANDS (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	26/178 (14,6%)	12/176 (6,8%)	2,14 (1,12; 4,11) p = 0,0219	0,08 (0,01; 0,14) NNT = 13 (8; 72) p = 0,0168	2,34 (1,14; 4,80) p = 0,0206
EPOANE3021 (Fenau 2018)	EPO vs PBO	8/85 (9,4%)	3/45 (6,7%)	1,41 (0,39; 5,06) p = 0,5965	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5741	1,45 (0,37; 5,78) p = 0,5944
ARCADE (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	17/98 (17,4%)	4/48 (8,3%)	2,08 (0,74; 5,85) p = 0,1642	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1029	2,31 (0,73; 7,29) p = 0,1537
Astenia						
COMMANDS (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	22/178 (12,4%)	25/176 (14,2%)	0,87 (0,51; 1,48) p = 0,6094	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6090	0,85 (0,46; 1,58) p = 0,6093
EPOANE3021 (Fenau 2018)	EPO vs PBO	12/85 (14,1%)	5/45 (11,1%)	1,27 (0,48; 3,38) p = 0,6315	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6173	1,32 (0,43; 4,00) p = 0,6294
ARCADE (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	12/98 (12,2%)	5/48 (10,4%)	1,18 (0,44; 3,15) p = 0,7475	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7402	1,20 (0,40; 3,63) p = 0,7465
Duszność						
COMMANDS (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	21/178 (11,8%)	13/176 (7,4%)	1,60 (0,83; 3,09) p = 0,1641	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1574	1,68 (0,81; 3,46) p = 0,1625
EPOANE3021 (Fenau 2018)	EPO vs PBO	8/85 (9,4%)	1/45 (2,2%)	4,24 (0,55; 32,81) p = 0,1670	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0622	4,57 (0,55; 37,77) p = 0,1583
ARCADE (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	5/98 (5,1%)	2/48 (4,2%)	1,22 (0,25; 6,08) p = 0,8044	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7973	1,24 (0,23; 6,62) p = 0,8041
Transformacja w ALM						
COMMANDS (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	4/178 (2,3%)	5/178 (2,8%)	0,80 (0,22; 2,93) p = 0,7362	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7356	0,80 (0,21; 3,01) p = 0,7362
EPOANE3021 (Fenau 2018)	EPO vs PBO	3/85 (3,5%)	2/45 (4,4%)	0,79 (0,14; 4,58) p = 0,7965	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8029	0,79 (0,13; 4,89) p = 0,7968
ARCADE (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	2/98 (2,0%)	1/48 (2,1%)	0,98 (0,09; 10,54) p = 0,9864	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9865	0,98 (0,09; 11,07) p = 0,9864
Zgon w wyniku AEs						
COMMANDS (Platzbecker 2023)	LUS vs EPO	8/178 (4,5%)	12/176 (6,8%)	0,66 (0,28; 1,57) p = 0,3478	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3436	0,64 (0,26; 1,61) p = 0,3470

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*
<i>EPOANE3021</i> (Fenaux 2018)	EPO vs PBO	4/85 (4,7%)	1/45 (2,2%)	2,12 (0,24; 18,39) p = 0,4962	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4346	2,17 (0,24; 20,04) p = 0,4936
<i>ARCADE</i> (Platzbecker 2017a)	DAR vs PBO	1/98 (1,0%)	2/48 (4,2%)	0,24 (0,02; 2,63) p = 0,2457	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3035	0,24 (0,02; 2,68) p = 0,2449

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

EPO	1,00 (0,11; 11,28)	1,25 (0,38; 3,83)	2,08 (0,63; 8,13)
1,00 (0,09; 9,37)	DAR	1,25 (0,14; 8,52)	2,10 (0,14; 28,51)
0,80 (0,26; 2,60)	0,80 (0,12; 7,33)	PBO	1,69 (0,33; 10,36)
0,48 (0,12; 1,59)	0,48 (0,04; 6,98)	0,59 (0,10; 3,06)	LUS

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia SAEs, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

DAR	1,57 (0,55; 4,25)	2,14 (0,50; 9,25)	2,61 (0,68; 10,32)
0,64 (0,24; 1,81)	PBO	1,36 (0,49; 4,09)	1,66 (0,69; 4,29)
0,47 (0,11; 2,01)	0,73 (0,24; 2,05)	LUS	1,22 (0,72; 2,07)
0,38 (0,10; 1,48)	0,60 (0,23; 1,45)	0,82 (0,48; 1,39)	EPO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zmęczenia, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

PBO	1,57 (0,42; 8,29)	2,43 (0,82; 9,02)	3,82 (0,83; 23,42)
0,64 (0,12; 2,41)	EPO	1,55 (0,21; 9,98)	2,38 (1,19; 5,08)
0,41 (0,11; 1,21)	0,65 (0,10; 4,73)	DAR	1,56 (0,21; 13,41)
0,26 (0,04; 1,20)	0,42 (0,20; 0,84)	0,64 (0,07; 4,78)	LUS

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Rebzołyl (Iuspaterecept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia astenii, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

PBO	1,16 (0,33; 4,53)	1,25 (0,44; 4,18)	1,38 (0,47; 4,62)
0,86 (0,22; 3,04)	LUS	1,08 (0,19; 6,04)	1,19 (0,64; 2,19)
0,80 (0,24; 2,29)	0,92 (0,17; 5,25)	DAR	1,10 (0,22; 5,44)
0,73 (0,22; 2,14)	0,84 (0,46; 1,55)	0,91 (0,18; 4,53)	EPO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia duszności, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

PBO	1,36 (0,26; 10,67)	6,33 (0,94; 173,70)	11,01 (1,37; 327,29)
0,74 (0,09; 3,81)	DAR	4,84 (0,27; 175,58)	8,42 (0,42; 327,93)
0,16 (0,01; 1,07)	0,21 (0,01; 3,70)	EPO	1,70 (0,82; 3,71)
0,09 (0,00; 0,73)	0,12 (0,00; 2,37)	0,59 (0,27; 1,21)	LUS

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia progresji do AML, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

LUS	1,30 (0,34; 5,49)	1,45 (0,12; 15,19)	1,92 (0,06; 92,28)
0,77 (0,18; 2,92)	EPO	1,12 (0,14; 7,13)	1,42 (0,06; 55,70)
0,69 (0,07; 8,22)	0,89 (0,14; 7,21)	PBO	1,28 (0,12; 29,11)
0,52 (0,01; 17,57)	0,70 (0,02; 16,53)	0,78 (0,03; 8,45)	DAR

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zgonu w wyniku AEs, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).

DAR	4,88 (0,40; 150,26)	9,94 (0,28; 1 154,59)	15,73 (0,50; 1 714,40)
0,20 (0,01; 2,50)	PBO	1,85 (0,17; 61,09)	2,86 (0,34; 79,47)
0,10 (0,00; 3,61)	0,54 (0,02; 5,74)	LUS	1,57 (0,62; 4,22)

0,06 (0,00; 2,00)	0,35 (0,01; 2,95)	0,64 (0,24; 1,61)	EPO
Legenda:			
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

7.2 Ocena wzajemnej skuteczności epoetyny i darbepoetyny

W kolejnym kroku próby odniesienia wzajemnej skuteczności luspaterceptu oraz darbepoetyny starano się ocenić wzajemną skuteczność obu czynników stymulujących erytropoezę (epoetyny i darbepoetyny) w zakładanej populacji chorych – obserwacja podobnej skuteczności epoetyn pozwoliłaby przyjąć założenie, że wzajemna skuteczność luspaterceptu oraz darbepoetyny będzie taka sama, jak luspaterceptu oraz epoetyny.

W pierwszej kolejności, starano się zidentyfikować przeglądy systematyczne oraz inne opracowania wtórne, które pozwoliłyby na ocenę wzajemnej skuteczności epoetyny i darbepoetyny w poszukiwanej populacji chorych – nie odnaleziono jednak żadnego opracowania wtórnego, które byłoby ukierunkowane na taką ocenę. Najbardziej zbliżoną populację do zakładanej w niniejszej analizie prezentował wspomniany w poprzednim rozdziale przegląd systematyczny *Park 2019*, w którym porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo (jedynie narracyjnie, gdyż stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego ilościowego porównania pośredniego) stosowania epoetyny i darbepoetyny w populacji chorych z MDS o niższym ryzyku. Ogólnym wnioskiem przeglądu było stwierdzenie, że oceniane ESA były efektywne w poprawie odpowiedzi czerwonokrwinkowej w ocenianej populacji pacjentów, jednak brak jest wyraźnych różnic pomiędzy epoetyną a darbepoetyną.

W ramach przeglądu zidentyfikowano także 2 publikacje opisujące jedno badanie bez randomizacji prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym zestawiano skuteczność epoetyny oraz darbepoetyny w populacji chorych z MDS o niskim lub średnim ryzyku wg IPSS: *Ak 2022* (podstawowe wyniki) oraz *Ak 2023* (wyniki z dłuższego okresu obserwacji). Badanie zostało zaprojektowane jako retrospektywna próba kliniczna mająca na celu porównanie epoetyny alfa oraz darbepoetyny u chorych z niskiego lub pośredniego ryzyka MDS wg IPSS, w ramach analizy szpitalnych rejestrów medycznych. W badaniu uwzględniono pacjentów otrzymujących oceniane leczenie przez przynajmniej rok (*Ak 2022*, do 48 miesięcy w przypadku dłuższej obserwacji w *Ak 2023*); wymagano również wyjściowego stężenia epoetyny <500 IU/ml, stężenia hemoglobiny <10 mg/dl. Odmienne niż w badaniu *COMMANDS* (oceniającym luspatercept), w badaniu *Ak 2022* uwzględniono pacjentów bez względu na konieczność

stosowania przetoczeń czerwonych krwinek (ogółem 39,2% wymagało przetoczeń, 60,8% - nie). Z uwagi na charakter badania (*real life study*), pacjenci nie otrzymywali jednego ustalonego dawkowania jak w badaniach eksperymentalnych, a różne dawki ocenianych interwencji (epoetyna alfa 75-300 U/kg na tydzień, maksymalnie 900 U/kg na tydzień, darbepoetyna 0,13-0,35 µg/kg na tydzień, maksymalnie 150 µg/kg na tydzień).

Ogółem, w badaniu *Ak 2022* odnotowano zwiększenie stężenia hemoglobiny (na każdej wizycie kontrolnej w ramach badania) w porównaniu do wartości przed badaniem, zarówno w grupie epoetyny oraz darbepoetyny, a różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Z kolei zapotrzebowanie na przetoczenie koncentratów czerwonych krwinek w grupie epoetyny mało istotnie statystycznie (p w zakresie od 0,001 do $<0,001$, w porównaniu do wartości wyjściowej) na każdej wizycie w ramach badania, podczas gdy w grupie darbepoetyny istotną zmianę zaczęto obserwować dopiero w 12 miesiącu ($p < 0,001$) – ogólnie, nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą epoetyny a darbepoetyny w zapotrzebowaniu na przetoczenia czerwonych krwinek. Odpowiedź na leczenie (definiowaną jako uzyskanie zwiększenia stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl, a więc spełniająca tylko częściowo kryteria odpowiedzi HI-E według kryteriów IWG z 2006 roku) na każdej z wizyt uzyskiwało przynajmniej 60% pacjentów otrzymujących epoetynę, w porównaniu do 30% chorych otrzymujących darbepoetynę, ale obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie ($p = 0,557$ dla porównania zmian w 12 miesiącu, 58,1% vs 41,9%). W publikacji *Ak 2023* przedstawiono wyniki w kolejnych miesiącach leczenia – w przypadku oceny stężenia hemoglobiny, różnice pomiędzy ocenianymi grupami po 24 miesiącach leczenia nie były znamienne ($p = 0,086$), ale w 36 miesiącu oraz 48 miesiącu odnotowano istotne ($p = 0,025$ oraz $p = 0,022$) różnice pomiędzy obiema terapiami, wskazując na większą poprawę po stronie epoetyny alfa. W grupie chorych otrzymujących epoetynę, w ocenie w 12 miesiącu oraz następnie podczas każdej z wizyt (24, 36, i 48 miesiąc) obserwowano istotne zmniejszenie konieczności przetoczeń w stosunku do wartości wyjściowej, podczas gdy w grupie darbepoetyny nie obserwowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w żadnych z rozpatrywanych punktów czasowych (w poprzedniej analizie, *Ak 2022*, jak stwierdzono powyżej, autorzy odnotowali istotną zmianę w 12 miesiącu obserwacji, jednak w publikacji *Ak 2023* dane raportowano dla nieco innych grup – wydaje się, że 10 pacjentów z grupy epoetyny alfa zostało uwzględnionych w grupie chorych otrzymujących darbepoetynę, jednak autorzy publikacji nie przedstawili przyczyn takiego postępowania) – pomimo to, różnice pomiędzy obiema interwencjami nie były znamienne w poszczególnych punktach czasowych oceny, z wyjątkiem oceny w 24 miesiącu ($p = 0,012$). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 24, 36 oraz 48 miesiącach ulegał zmniejszeniu w porównaniu do odsetka po roku, ale spadek ten był istotny jedynie po 36

i 48 miesiącach, przy czym nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z rozpatrywanych punktów czasowych. Opisywane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Wyniki porównania EPO vs DAR, publikacje Ak 2022 oraz Ak 2023.

Przykładowa kolumna	EPO (N = 116)	DAR (N = 88)	p dla różnicy EPO vs DAR
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]			
Istotność zmiany vs wartości wyjściowe (p)			
Ak 2022			
Wartość wyjściowa (przed leczeniem)	8,68 (1,00)	8,83 (1,09)	0,302
2-3 miesiąc	9,83 (1,45) p < 0,001	9,62 (1,37) p < 0,001	0,298
6 miesiąc	9,99 (1,55) p < 0,001	9,78 (1,49) p < 0,001	0,331
9 miesiąc	10,24 (1,77) p < 0,001	9,90 (1,39) p < 0,001	0,147
12 miesiąc	10,20 (1,50) p < 0,001	10,10 (1,50) p < 0,001	0,861
Ak 2023			
Wartość wyjściowa (przed leczeniem)	8,80 (0,90)	8,90 (1,00)	0,254
12 miesiąc	10,40 (1,40) p < 0,001	10,20 (1,50) p < 0,001	0,811
24 miesiąc	9,90 (1,40) NS	9,50 (1,60) NS	0,086
36 miesiąc	9,80 (1,30) NS	9,40 (1,20) NS	0,025
48 miesiąc	9,70 (1,10) NS	9,30 (1,10) NS	0,022
Konieczność stosowania przetoczeń, n/N (%)			
Istotność vs wartości wyjściowe (p)			
Ak 2022			
Wartość wyjściowa (przed leczeniem)	49/116 (42,%)	31/88 (35,2%) NS	0,310
2-3 miesiąc	30/116 (25,9%) p = 0,001	26/88 (29,5%) NS	0,559
6 miesiąc	19/110 (17,3%) p < 0,001	19/88 (21,8%) NS	0,532
9 miesiąc	19/106 (17,9%)	20/86 (23,3%)	0,464

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Przykładowa kolumna	EPO (N = 116)	DAR (N = 88)	p dla różnicy EPO vs DAR
	p < 0,001	NS	
12 miesiąc	17/103 (16,5%) p < 0,001	15/82 (18,3%) p < 0,001	0,902
Ak 2023			
Wartość wyjściowa (przed leczeniem)	43/107 (40,2%)	37/97 (38,1%)	0,765
12 miesiąc	15/93 (16,1%) p < 0,001	17/91 (18,7%) NS	0,793
24 miesiąc	14/104 (13,5%) p < 0,001	27/93 (29,0%) NS	0,012
36 miesiąc	13/91 (14,3%) p < 0,001	19/83 (22,9%) NS	0,205
48 miesiąc	9/76 (11,8%) p < 0,001	18/72 (25,0%) NS	0,063
Odpowiedź na leczenie (zwiększenie stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl od wartości wyjściowej), n/N (%) Istotność vs odpowiedzi uzyskiwane w pierwszych 3 miesiącach leczenia (Ak 2022) lub w 12 miesiącu (Ak 2023)			
Ak 2022			
2-3 miesiąc	42/67 (62,7%)	25/67 (37,3%)	0,292
6 miesiąc	50/80 (62,5%) NS	30/80 (37,5%) NS	0,190
9 miesiąc	53/86 (61,6%) NS	33/86 (38,4%) NS	0,112
12 miesiąc	54/93 (58,1%) NS	39/93 (41,9%) NS	0,557
Ak 2023			
12 miesiąc	48/107 (44,9%)	45/97 (46,4%) NS	0,826
24 miesiąc	46/107 (43,0%) NS	29/97 (29,9%) NS	0,073
36 miesiąc	36/107 (33,6%) p < 0,001	22/97 (22,7%) NS	0,114
48 miesiąc	29/107 (27,1%) p < 0,001 vs 12 mies. p < 0,01 vs 24 mies.	16/97 (16,5%) p < 0,001	0,372

Z analiz przeprowadzonych w ramach publikacji *Ak 2022* oraz *Ak 2023* wynika, że w pierwszych 12 miesiącach leczenia epoetyna alfa oraz darbepoetyna działają podobnie: brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami leczenia w zakresie zmian stężenia hemoglobiny, odsetka pacjentów z koniecznością przetoczeń czerwonych krwinek oraz odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie.

W dalszym okresie obserwacji odnotowano stabilizowanie się uzyskanych wyników, po czym od 24 miesiąca obserwowano stopniowe pogarszanie się ocenianych parametrów, ale w większości przypadków również nie prowadziło to do zróżnicowania ocenianych interwencji: wyjątek stanowiła ocena stężenia hemoglobiny w 36 oraz 48 miesiącu, w których odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami ($p = 0,025$ i $p = 0,022$), wskazujące na wyższe wartości po stronie epoetyny (ale ogólnie niższe niż w 12 miesiącu, co świadczyło o wolniejszym spadku stężenia hemoglobiny w grupie otrzymującej EPO); dodatkowo odnotowano istotne zmniejszenie konieczności stosowania przetoczeń u pacjentów otrzymujących EPO, ale tylko w ocenie prowadzonej w 24 miesiącu obserwacji ($p = 0,012$).

Założenie o podobnej skuteczności epoetyny oraz darbepoetyny wydaje się więc prawdopodobne, szczególnie w początkowym okresie leczenia. W badaniu *COMMANDS* okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, co odpowiada analizie po 6 miesiącach w badaniu *Ak 2022*, jednak brak analogicznych punktów końcowych w obu próbach utrudnia zestawienie wyników. Jedynym punktem końcowym ocenianym według tej samej definicji raportowanym w badaniu *COMMANDS* oraz *Ak 2022* było stężenie hemoglobiny, przy czym autorzy badania *Ak 2022* raportowali średnie wartości w poszczególnych punktach czasowych, natomiast autorzy badania *COMMANDS* – zmianę po 24 tygodniach. W przypadku oceny odpowiedzi czerwonokrwinkowej, była ona definiowana w badaniu *COMMANDS* według kryteriów IWG 2006, podczas gdy autorzy badania *Ak 2022* zdefiniowali ją jako uzyskanie poprawy stężenia hemoglobiny o przynajmniej 1,5 g/dl (co było jedną ze składowych kryterium odpowiedzi IWG 2006). W badaniu *COMMANDS* nie raportowano ogólnej liczby chorych wymagających przetoczeń kiedykolwiek w trakcie leczenia (co było raportowane w badaniu *Ak 2022*), a liczbę pacjentów nie wymagających przetoczeń przez określony czas – podano odsetek pacjentów nie wymagających przetoczenia przez 24 tygodnie, więc dopełnienie tej grupy w przybliżeniu powinno reprezentować odsetek pacjentów wymagających przetoczeń kiedykolwiek w ciągu 6 miesięcy. Zestawienie wyników badania *COMMANDS* oraz analogicznych wyników dla badania *Ak 2022* po 6 miesiącach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Zestawienie wyników dla grup LUS, EPO oraz DAR z badań *COMMANDS* oraz *Ak 2022*.

Punkt końcowy	LUS (<i>COMMANDS</i>)	EPO (<i>COMMANDS</i>)	EPO (<i>Ak 2022</i>)	DAR (<i>Ak 2022</i>)
Zmiana stężenia hemoglobiny po 6 miesiącach, średnia (SD) [g/dl]	2,00 (1,10) N = 147	1,40 (1,20) N = 154	1,31 (bd.)* N = 116	0,95 (bd.)* N = 88
Konieczność stosowania przetoczeń w ciągu 6 miesięcy leczenia, n/N (%)	77/147 (52,4%)*	109/145 (75,2%)*	19/49 (38,8%)*^	19/31 (61,3%)*^

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Punkt końcowy	LUS (<i>COMMANDS</i>)	EPO (<i>COMMANDS</i>)	EPO (<i>Ak 2022</i>)	DAR (<i>Ak 2022</i>)
Odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach, n/N (%)	109/147 (74,2%)	79/154 (51,3%)	50/116 (43,1% ^{**})	30/88 (34,1% ^{**})

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] aby umożliwić porównanie z badaniem *COMMANDS*, gdzie wszyscy pacjenci wyjściowo wymagali przetoczeń, odsetki z badania *Ak 2022* przeliczono względem liczby pacjentów wyjściowo wymagających stosowania przetoczeń;

^{**} autorzy badania *Ak 2022* podali odsetek pacjentów z odpowiedzią w danej grupie względem wszystkich pacjentów z odpowiedzią – w celu porównania z badaniem *COMMANDS*, odsetki te przeliczono na liczebność całych grup otrzymujących EPO lub DAR.

Ogółem, w przypadku luspaterceptu obserwowano największy wzrost stężenia hemoglobiny (poprawę) w ciągu 6 miesięcy leczenia – o 2 g/dl, z kolei w przypadku darbepoetyny zmiana była najniższa i wynosiła 0,95 g/dl. W przypadku epoetyny, wartości odnotowane w badaniach *COMMANDS* oraz *Ak 2022* były zbliżone i wynosiły odpowiednio 1,40 oraz 1,31 g/dl. Z kolei, w przypadku oceny konieczności stosowania przetoczeń, obserwowano znaczną dysproporcję pomiędzy pacjentami otrzymującymi epoetynę w ramach badania *COMMANDS*, a pacjentami otrzymującymi ten sam lek w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: 75,2% vs 38,8%. Poza wyjątkowo niskim odsetkiem osób wymagających przetoczeń w grupie otrzymującej EPO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, pacjenci otrzymujący luspatercept rzadziej mieli konieczność stosowania przetoczeń (52,4%) niż pozostałe oceniane leki (75,2% w grupie EPO badania *COMMANDS*, 61,3% w grupie otrzymującej darbepoetynę w ramach badania *Ak 2022*). Obserwowano również stosunkowo dużą zmienność odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, który wynosił 74,2% w grupie luspaterceptu, 51,3% w grupie otrzymującej EPO w ramach badania *COMMANDS*, 43,1% w grupie EPO leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 34,1% w grupie chorych otrzymujących darbepoetynę w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co było najmniejszym wynikiem spośród obserwowanych.

Szczątkowe informacje odnośnie możliwości uzyskania przez pacjenta niezależności od przetoczeń odnaleziono również w publikacji *Duong 2015*, prezentującej wyniki analizy pacjentów otrzymujących leczenie ESA na podstawie danych z bazy przechowującej informacje o leczeniu ubezpieczonych pacjentów. Wymagano, by pacjenci byli wyjściowo zależni od przetoczeń (≥ 2 tygodnie z zarejestrowanym leczeniem przetoczeniem), i choć zaznaczono, że uwzględniano nowo raportowane przypadki w bazie, to nie jest jasne, czy pacjenci uczestniczący w badaniu nie byli wcześniej leczeni ESA. Podano, że niezależność od przetoczeń uzyskało 35/74 (47%) pacjentów stosujących darbepoetynę oraz 163/485 (33,6%) stosujących epoetynę. Podano, że stosowanie epoetyny alfa było związane z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania niezależności od przetoczeń w porównaniu z darbepoetyną, HR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), p = 0,04.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Duża zmienność obserwowanych wyników oraz brak zgodności pomiędzy grupami otrzymującymi epoetynę w badaniu RCT oraz w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na brak możliwości wiarygodnego odniesienia wzajemnej skuteczności luspaterceptu oraz darbepoetyny – konieczne jest wykonanie kontrolowanego badania z randomizacją, które bezpośrednio porównałoby te interwencje, w celu wiarygodnego oszacowania wzajemnej efektywności obu produktów leczniczych. Jeśli jednak przyjąć założenie o wzajemnej równoważności epoetyny oraz darbepoetyny, to wtedy należy spodziewać się wyższej skuteczności luspaterceptu względem tego leku, analogicznie do wyników badania *COMMANDS* wskazujących na istotnie korzystniejszy efekt luspaterceptu względem epoetyny.

8 Luspatercept u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio oceniałyby luspatercept w populacji u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-). Jedyne informacje o leczeniu zbliżonej populacji (chorych z RS- w populacji mieszanej pacjentów, obejmującej chorych po niepowodzeniu ESA) odnaleziono w badaniu *PACE-MDS* (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022). Odnaleziono także doniesienie konferencyjne *Patel 2023*, w którym oceniano wpływ leczenia luspaterceptem na konieczność stosowania przetoczeń u pacjentów z MDS leczonych wcześniej ESA – w ramach tej analizy wyróżniono osobno wyniki dla chorych bez obecnych pierścieniowatych syderoblastów.

8.1 Badanie *PACE-MDS*

Badanie *PACE-MDS* jest wieloośrodkową, jednoramienną próbą kliniczną II fazy oceniającą luspatercept wśród chorych z MDS o niższym ryzyku, obejmującej pacjentów RS+, RS-, chorych zależnych od przetoczeń (z niskim obciążeniem przetoczeniami [LTB, <4 jednostek krwinek w ciągu 8 tyg. przed badaniem] oraz wysokim obciążeniem przetoczeniami [HTB, ≥4 jednostek krwinek w ciągu 8 tyg. przed badaniem]) oraz chorych niezależnych od przetoczeń (NTD, brak przetoczeń w ciągu 8 tyg. przed badaniem).

W ramach publikacji *Platzbecker 2017* zaprezentowano metodykę badania oraz przedstawiono wyniki wczesnej fazy tej próby: oceny eskalacji dawki (maksymalnie 12-tygodni) w kohortach otrzymujących dawkowanie od 0,125-0,5 mg/kg oraz 0,75-1,75 mg/kg. W ramach publikacji *Platzbecker 2022* przedstawiono wyniki długoterminowej oceny – do 5 lat; w ramach tej kohorty pacjenci otrzymywali dawkowanie 1,0-1,75 mg/kg – z uwagi na fakt, że dopiero długoterminowa ocena przedstawiona w publikacji *Platzbecker 2022* uwzględniała obecnie zalecane dawkowanie luspaterceptu, w ramach niniejszej oceny przedstawiono wyniki z tej publikacji. Autorzy publikacji *Platzbecker 2022* przedstawili wyniki osobno dla podgrupy chorych z RS-, ale nie wyróżnili dalszej podgrupy chorych zależnie od linii leczenia, co stanowi ograniczenie możliwości wnioskowania o skuteczności luspaterceptu w tej podgrupie chorych, gdyż wymaga założenia takiego samego efektu jak w całej grupie RS-.

Ogółem, w badaniu wzięli udział dorośli (≥ 18 lat) chorzy z MDS („niskie” lub „pośrednie 1” ryzyko według klasyfikacji IPSS) lub nieproliferacyjną przewlekłą mielomonocytową białaczką (białe krwinki $< 13000/\mu\text{l}$), a także niedokrwistością wymagającą lub nie wymagającą przetoczeń koncentratów czerwonych krwinek. Głównym celem badania była długoterminowa ocena bezpieczeństwa luspaterceptu, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę:

- odpowiedzi czerwonokrwinkowej na leczenie (według zmodyfikowanej definicji, mHI-E), zdefiniowanej jako wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w ciągu 8 tygodni u pacjentów NTD (nie wymagających przetoczeń) oraz LTB, lub jako zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o przynajmniej 4 jednostki w ciągu 8 tygodni u pacjentów z grupy HTB; rozpatrywano również odpowiedź opartą na liczbie neutrofilii (HI-N) lub płytek krwi (HI-P), według definicji IWG
- czasu do uzyskania mHI-E (zdefiniowany jako data początku 8-tygodniowego przedziału czasu z odpowiedzią minus data pierwszego podania leku, powiększone o 1) oraz czasu trwania mHI-E
- częstości uzyskiwania niezależności od przetoczeń (RBC-TI) utrzymującej się przez ≥ 8 tygodni (punkt oceniano wśród chorych zależnych od przetoczeń, wymagających ≥ 2 przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek w ciągu 8 tygodni przed badaniem)
- szeregu parametrów ocenianych eksploracyjnie (stosunek komórek progenitorowych mieloidalnych do erytroidalnych, stężenie erytropoetyny w osoczu, stężenie receptorów transferyny, dane odnośnie mutacji)

Jako datę odcięcia danych dla analizy opisanej w publikacji *Platzbecker 2022* przyjęto 20 maja 2020 r. Ogółem, w ocenie uwzględniono 108 chorych otrzymujących luspatercept w ramach fazy ustalania dawki oraz fazy poszerzonej oceny, 44 (40,7%) spośród tych chorych nie posiadało pierścieniowatych syderoblastów (podgrupa RS-), przy czym pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA stanowili 36,4% chorych z tej podgrupy (16/44), natomiast chorzy zależni od przetoczeń stanowili 65,9% tej grupy (13 chorych z LTB, oraz 16 z HTB). Wyniki badania dla pacjentów RS- podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Zestawienie wyników dla populacji RS- obejmującej pacjentów po niepowodzeniu terapii ESA, otrzymującej LUS, badanie *PACE-MDS (Platzbecker 2022)*

Punkt końcowy	LUS, populacja RS- N = 44
Skuteczność kliniczna	
	Ogółem RS-: 16/44 (36,4%)
Odpowiedź erytroidalna (mHI-E)	LTB RS-: 3/13 (23,1%, 95% CI: 5,0%; 53,8%) HTB RS-: 6/16 (37,5%, 95% CI: 15,2%; 64,6%)

Punkt końcowy	LUS, populacja RS- N = 44
Czas do pierwszej odpowiedzi mHI-E, średnia (SD) [dni]	76 (80,1)
Czas trwania najdłuższego okresu z odpowiedzią mHI-E, mediana (zakres) [dni]	150 (62-316)
Mediana liczby odpowiedzi (zakres)	2 (1-6)
Skumulowany czas trwania odpowiedzi, mediana (zakres) [dni]	269 (62-572)
RBC-TI \geq 8 tyg.	10/29 (34,5%)
Czas do pierwszego przypadku uzyskania RBC-TI \geq 8 tyg., średnia (SD) [dni]	7 (13,7)
Czas trwania RBC-TI, mediana (zakres) [dni]	187 (70-956)
Mediana liczby uzyskanych RBC-TI \geq 8 tyg., (zakres)	1 (1-6)
Skumulowany czas trwania RBC-TI, mediana (zakres) [dni]	187 (70-1568)
Bezpieczeństwo	
Jakiegokolwiek AEs (TEAEs)	16 (36,4%)
Zmęczenie	2 (4,5%)
Ból głowy	5 (11,4%)
Nadciśnienie tętnicze	3 (6,8%)
Ból stawów	2 (4,5%)
Ból kości	3 (6,8%)
Biegunka	1 (2,3%)

Jedynie wynik dla oceny odpowiedzi erytroidalnej raportowano w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na obciążenie przetoczeniami – ogółem, w całej populacji RS- odnotowano odpowiedź HI-E u 16/44 (36,4%) chorych, w tym u 3/13 (23,1%) z LTB oraz 6/16 (37,5%) z HTB. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych prezentowany wynik dotyczył całej populacji RS-, w której obecni byli zarówno pacjenci nie otrzymujący wcześniej leczenia ESA, jak i pacjenci nie wymagający stosowania przetoczeń. Wśród tych chorych, czas do pierwszej odpowiedzi HI-E wynosił średnio 76 (SD: 80,1) dni, natomiast czas trwania najdłuższego okresu z odpowiedzią wynosił (mediana) 150 (zakres: 62-316) dni. Wśród chorych z RS- wymagających wyjściowo przetoczeń, niezależność od przetoczeń (RBC-TI) utrzymującą się przynajmniej 8 tygodni uzyskało 10/29 (34,5%) pacjentów; czas do pierwszego zdarzenia tego typu wynosił średnio 7 (SD: 13,7) dni, natomiast mediana czasu trwania takiej niezależności wynosiła 187 (zakres: 70-956) dni.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane obserwowane w okresie leczenia (TEAEs) odnotowano u 16/44 (36,4%) chorych z RS-, przy czym najczęściej obserwowanym zdarzeniem był ból głowy (5 pacjentów,

11,4%), nadciśnienie tętnicze i ból kości (po 3 pacjentów, 6,8%), w dalszej kolejności zmęczenie oraz ból stawów (po 2 pacjentów, 4,5%), natomiast biegunka wystąpiła tylko u 1 (2,3%) chorego.

Ogółem, efekt luspaterceptu u pacjentów z grupy RS- w badaniu *PACE-MDS* był niższy niż w badaniu *COMMANDS* (gdzie wśród chorych z RS- odsetek chorych z odpowiedzią HI-E wynosił 64,1%, w porównaniu do 9/29 [31,0%] wśród chorych zależnych od przetoczeń w kohorcie RS- badania *PACE-MDS*), jednak odsetek pacjentów uzyskujących niezależność od przetoczeń był zbliżony w kohortach RS- obu badań (34,5% w *PACE-MDS* vs 41,0% w *COMMANDS*). Niski udział pacjentów po niepowodzeniu ESA w kohorcie RS- badania *PACE-MDS* utrudnia możliwość ekstrapolacji uzyskanych wyników na taką podgrupę chorych.

8.2 Doniesienie konferencyjne *Patel 2023*

W ramach przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano również doniesienie *Patel 2023*, w którym oceniano wpływ leczenia luspaterceptem na konieczność stosowania przetoczeń u pacjentów z MDS leczonych wcześniej ESA – w ramach tej analizy, wyróżniono osobno wyniki dla chorych bez obecnych pierścieniowatych syderoblastów.

Analiza przedstawiona w doniesieniu była retrospektywną oceną rekordów z bazy danych ubezpieczeń w USA (baza firmy Symphony Health, reprezentatywna dla populacji USA) z lat 2010-2022. Uwzględniono rekordy pacjentów z MDS, otrzymujących luspatercept. Zależność od przetoczeń zdefiniowano jako obecność ≥ 1 wpisu odnośnie przepisania koncentratu czerwonych krwinek w ciągu 8 tygodni przed datą rozpoczęcia leczenia luspaterceptem, natomiast wcześniejsze leczenie ESA definiowano jako obecność ≥ 1 wpisu w bazie odnośnie przepisania ESA kiedykolwiek przed lub w dniu rozpoczęcia leczenia luspaterceptem. Z analizy wykluczono pacjentów otrzymujących chemioterapię, z oporną niedokrwistością lub z AML, zakładając u tych pacjentów postać MDS o wyższym ryzyku. Wykluczono również pacjentów stosujących wcześniej leczenie hipometylujące, chorych z beta talasemią, mielofibrozą, aplastyczną niedokrwistością, lub nowotworem piersi w ciągu 6 miesięcy poprzedzających datę rozpoczęcia terapii luspaterceptem. W badaniu oceniano odsetek pacjentów uzyskujących niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez 8, 12, 16 lub 24 tygodnie – zdefiniowano ją jako brak przepisania preparatów koncentratu czerwonych krwinek w bazie przez odpowiednio 8, 12, 16 lub 24 od daty rozpoczęcia leczenia luspaterceptem. Odsetek ten szacowano w okresie 6 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia luspaterceptem.

W badaniu uwzględniono łącznie 240 pacjentów, wśród których 120 miało status RS- (lub nieokreślony). Wyniki odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących niezależność od przetoczeń utrzymującą się określoną liczbę tygodni podsumowano w tabeli poniżej (dane odczytane z wykresu zamieszczonego w doniesieniu konferencyjnym).

Tabela 84. Zestawienie wyników dla populacji RS- po niepowodzeniu terapii ESA, otrzymującej LUS, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (doniesienie *Patel 2023*).

Niezależność od przetoczeń utrzymująca się przez:	Odsetek chorych (95% CI)^
8 tygodni	59,96% (51,04%; 68,38%) [n = 72]
12 tygodni	46,68% (38,06%; 55,60%) [n = 56]
16 tygodni	35,08% (27,06%; 44,00%) [n = 42]
24 tygodnie	23,29% (16,75%; 31,71%) [n = 28]

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w doniesieniu *Patel 2023*.

W ramach doniesienia raportowano niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez przynajmniej 8 tygodni u około 60% pacjentów, przez 12 tygodni – u około 47%, 16 tygodni – u 35% chorych, natomiast niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez przynajmniej 24 tygodnie stwierdzono u około 23% chorych.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Reblozyl z dnia 27 marca 2024 roku (*ChPL Reblozyl 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zespoły mielodysplastyczne

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były zmęczenie, biegunka, nudności, osłabienie, zawroty głowy, obrzęk obwodowy i ból pleców. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 (u co najmniej 2% pacjentów) były między innymi nadciśnienie tętnicze (12,5%), omdlenie (3,6%), duszność (2,7%), zmęczenie (2,4%) i małopłytkowość (2,4%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 1% pacjentów) były zakażenie układu moczowego (1,8%), duszność (1,5%) i ból pleców (1,2%).

Oslabienie, zmęczenie, nudności, biegunka, nadciśnienie tętnicze, duszność, zawroty głowy i ból głowy występowały częściej w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego nastąpiło u 10,1% pacjentów leczonych luspaterceptem. Najczęstszym powodem przerwania leczenia w grupie leczonej luspaterceptem była progresja podstawowego MDS.

Opóźnienia w podaniu dawki ze względu na stężenie Hb $\geq 12,0$ g/dl wystąpiły u 24,3% pacjentów leczonych luspaterceptem.

β -talasemia zależna od przetoczeń

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były ból głowy, ból kości i ból stawów. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 była hiperurykemia. Najcięższe zgłaszane działania niepożądane obejmowały zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: zakrzepicę żył głębokich, udar niedokrwienny, zakrzepicę żył wrotnych i zatorowość płucną.

Ból kości, osłabienie, zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy występowały częściej w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 2,6% pacjentów leczonych luspaterceptem. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie leczonej luspaterceptem były ból stawów, ból pleców, ból kości i ból głowy.

β-talasemia niezależna od przetoczeń

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były ból kości, ból głowy, ból stawów, ból pleców, stan przednadcisnieniowy i nadciśnienie tętnicze. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 . i najcięższym zgłaszanym działaniem niepożądanym (co najmniej 2% pacjentów) było złamanie urazowe. Ucisk na rdzeń kręgowy z powodu nowotworów EMH wystąpił u 1% pacjentów.

Ból kości, ból pleców, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle stawów, ból głowy i stan przednadcisnieniowy występowały częściej w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Większość działań niepożądanych produktu nie była ciężka i nie wymagała przerwania leczenia. Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 3,1% pacjentów leczonych luspaterceptem. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to ucisk rdzenia kręgowego, hemato-poeza pozaszpikowa i bóle stawów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Reblozyl w przypadku MDS i (lub) β-talasemii w czterech badaniach przedrejestracyjnych.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 85. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Reblozyl w przypadku MDS i (lub) β -talasemii w czterech badaniach przedrejestracyjnych (ChPL Reblozyl 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β -talasemii
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli	Często	Często ^a
	zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często ^a
	zakażenie dróg oddechowych	Często	
	zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	Bardzo często ^a
	grypa	Często	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	hematopoeza pozaszpikowa ^{VI}	Częstość nieznaną ^{VII}	Często
	małopłytkowość	Często	
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość ^{I, VI}	Często	Często
	hiperurykemia	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	odwodnienie	Często	
	zmniejszone łaknienie	Często	
	zaburzenia równowagi elektrolitowej ^{IX}	Bardzo często	
	bezsenna	Często	Bardzo często ^b
Zaburzenia psychiczne	stany lękowe	Często	Często
	drażliwość		Często
	stan splątania	Często	
	zawroty głowy	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często	Bardzo często
	migrena		Często ^b
	ucisk rdzenia kręgowego ^{VI}		Często
	omdlenie/stan przedomdleniowy	Często	Często ^a
	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego lub pozycyjne zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Często ^a
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	Często	
	niewydolność serca	Często	
Zaburzenia naczyniowe	stan przednadcisnieniowy		Bardzo często ^b
	nadciśnienie tętnicze ^{II, VI}	Bardzo często	Bardzo często
	częstoskurcz	Często	

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β -talasemii
	zdarzenia zakrzepowozatorowe ^{IV, VI}	Często	Często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	kaszel	Bardzo często	
	krwawienie z nosa	Często	Często ^b
	duszność ^{VIII}	Bardzo często	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	ból brzucha	Często	Bardzo często ^a
	dyskomfort w jamie brzusznej	Często	
	biegunka	Bardzo często	Bardzo często ^a
	nudności	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	nadmierna potliwość	Często	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	ból pleców	Bardzo często	Bardzo często
	bóle stawów ^{VI}	Często	Bardzo często
	ból kości ^{VI}	Często	Bardzo często
	bóle mięśni	Często	
	osłabienie mięśni	Często	
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>	proteinuria		Często ^b
	albuminuria		Często ^b
	uszkodzenie nerek ^X	Często	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	ból klatki piersiowej niezwiązany z sercem	Często	
	objawy grypopodobne	Często	
	zmęczenie	Bardzo często	Bardzo często ^a
	osłabienie	Bardzo często	Bardzo często
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{III, VI}	Często	Często
	obrzęk obwodowy	Bardzo często	
<i>Badania diagnostyczne</i>	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często	Często ^V
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często	Bardzo często ^V
	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często	Bardzo często ^V
	Zwiększenie aktywności glutamylotransferazy	Często	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	złamanie urazowe ^{VI}		Często ^b

* Cztery badania przedrejestracyjne to ACE-536-MDS-001 (MDS z opornością lub nietolerancją ESA), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β -talasemia zależna od przetoczeń) i ACE-536-B-THAL-002 (β -talasemia niezależna od przetoczeń).

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

- I Nadwrażliwość obejmuje obrzęk powiek, nadwrażliwość na lek, obrzęk twarzy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, wysypkę polekową.
- II Nadciśnienie obejmuje samoistne nadciśnienie, nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy.
- III Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i wysypkę w miejscu wstrzyknięcia.
- IV Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmują zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, udar niedokrwienny i zatorowość płucną.
- V Częstość jest oparta na wartościach laboratoryjnych dowolnego stopnia.
- VI Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.
- VII Zgłoszono dopiero po dopuszczeniu do obrotu.
- VIII Termin duszność obejmuje duszność wysiłkową w badaniu ACE-536-MDS-002.
- IX Termin zaburzenia równowagi elektrolitowej obejmuje zaburzenia metabolizmu kości, wapnia, magnezu i fosforu oraz stany zaburzenia równowagi elektrolitowej i płynowej.
- X Działanie niepożądane obejmuje podobne/zgrupowane terminy.
- A Działania niepożądane obserwowane w badaniu ACE-536-B-THAL-001 dotyczącym β -talasemii zależnej od przetoczeń.
- B Działania niepożądane obserwowane w badaniu ACE-536-B-THAL-002 dotyczącym β -talasemii niezależnej od przetoczeń.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból kości

Ból kości zgłoszono u 2,4% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem; wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.–2.

Ból kości zgłoszono u 19,7% pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (placebo 8,3%), z czego większość zdarzeń (41/44) miała stopień nasilenia 1.–2., a 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Spośród 44 zdarzeń jedno zdarzenie miało charakter ciężki, a jedno doprowadziło do przerwania leczenia. Ból kości występował częściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia (16,6%) w porównaniu z miesiącami 4–6 (3,7%).

Ból kości zgłoszono u 36,5% pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (placebo 6,1%), przy czym większość zdarzeń (32/35) miała stopień nasilenia 1.–2., a 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu bólu kości.

Bóle stawów

Bóle stawów zgłoszono u 7,2% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem, z czego 0,6% zdarzeń miało stopień nasilenia ≥ 3 .

Bóle stawów zgłoszono u 19,3% pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (placebo 11,9%); u 2 pacjentów (0,9%) bóle stawów doprowadziły do przerwania leczenia.

Bóle stawów zgłoszono u 29,2% pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (placebo 14,3%), z czego większość zdarzeń (26/28) miała stopień nasilenia 1.–2., a 2 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Bóle stawów doprowadziły do przerwania leczenia u 1 pacjenta (1,0%).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z MDS i β -talasemią leczonych luspaterceptem wystąpił średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o maksymalnie 5 mmHg w stosunku do punktu wyjściowego, którego nie zaobserwowano u pacjentów przyjmujących placebo.

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 12,5% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 9,2%).

Nadciśnienie stopnia 3. zgłoszono u 25/335 pacjentów (7,5%) leczonych luspaterceptem (placebo 3,9%).

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 19,8% pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (placebo 2,0%). Większość zdarzeń (16/19) miała stopień nasilenia 1.–2., a 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia (3,1%) u pacjentów leczonych luspaterceptem (placebo 0,0%).

Zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego obserwowano w okresie pierwszych 8-12 miesięcy u pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem.

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 8,1% pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (2,8% placebo). Patrz punkt 4.4. Zdarzenia o stopniu nasilenia 3. Zgłoszono u 4 pacjentów (1,8%) leczonych luspaterceptem (0,0% placebo).

Nadwrażliwość

Reakcje typu nadwrażliwości obejmowały obrzęk powiek, nadwrażliwość na lek, opuchliznę twarzy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg i wysypkę polekową.

Reakcje typu nadwrażliwości zgłoszono u 4,6% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 2,6%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.–2.

Obrzęk twarzy wystąpił u 3,1% pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń (placebo 0,0%).

Reakcje typu nadwrażliwości zgłoszono u 4,5% pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń leczonych luspaterceptem (placebo 1,8%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.–2. Nadwrażliwość doprowadziła do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,4%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmowały rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i wysypkę w miejscu wstrzyknięcia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 3,6% pacjentów z MDS.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 2,2% pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń (placebo 1,8%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1. i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 5,2% pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń (placebo 0,0%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1. i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, udar niedokrwienny i zatorowość płucną.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 3,9% pacjentów z MDS (placebo 3,9%). Zgłoszone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały niedokrwienie mózgu i udar naczyniowy mózgu u 1,2% pacjentów. Wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka (migotanie przedsionków, udar lub niewydolność serca i choroba naczyń obwodowych) i nie stwierdzono korelacji z zwiększonym stężeniem Hb, liczbą płytek krwi ani nadciśnieniem tętniczym.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 3,6% pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń otrzymujących luspatercept (placebo 0,9%).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych) wystąpiły u 0,7% pacjentów w otwartej części badania przedrejestracyjnego prowadzonej u pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń.

Wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których występował co najmniej jeden inny czynnik ryzyka.

Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego

Nowotwory EMH wystąpiły u 10/315 (3,2%) pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń otrzymujących luspatercept (placebo 0,0%). Pięć zdarzeń było w stopniu nasilenia 1.-2., 4 zdarzenia w stopniu nasilenia 3., a 1 zdarzenie w stopniu nasilenia 4. Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu nowotworów EMH.

Nowotwory EMH wystąpiły u 6/96 (6,3%) pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń otrzymujących luspatercept (placebo 2,0%). U większości pacjentów (5/6) wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia 2., a u 1 pacjenta w stopniu 1. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu nowotworów EMH. W otwartej

części badania nowotwory EMH obserwowano u 2 dodatkowych pacjentów, łącznie u 8/134 (6,0%) pacjentów. Większość (7/8) była w stopniu nasilenia 1.-2., który można poddać standardowemu leczeniu. U 6/8 pacjentów stosowanie luspaterceptu kontynuowano po wystąpieniu zdarzenia.

Nowotwory EMH mogą także wystąpić po przedłużonym leczeniu luspaterceptem (tj. po 96 tygodniach).

Ucisk rdzenia kręgowego

Ucisk rdzenia kręgowego lub objawy związane z nowotworami EMH wystąpiły u 6/315 (1,9%) pacjentów z β -talasemią zależną od przetoczeń otrzymujących luspatercept (placebo 0,0%). Czterech pacjentów przerwało leczenie z powodu objawów ucisku rdzenia kręgowego w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Ucisk rdzenia kręgowego w związku z nowotworami EMH wystąpił u 1/96 (1,0%) pacjenta z β -talasemią niezależną od przetoczeń, z nowotworami EMH w wywiadzie, otrzymującego luspatercept (placebo 0,0%). Pacjent przerwał leczenie z powodu ucisku rdzenia kręgowego stopnia 4.

Złamanie urazowe

Złamanie urazowe wystąpiło u 1 (0,4%) pacjenta z β -talasemią zależną od przetoczeń otrzymującego luspatercept (placebo 0,0%).

Złamanie urazowe wystąpiło u 8 (8,3%) pacjentów z β -talasemią niezależną od przetoczeń otrzymujących luspatercept (placebo 2,0%), przy czym zdarzenia stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 4 pacjentów (4,2%) leczonych luspaterceptem i u 1 pacjenta (2,0%) otrzymującego placebo.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących MDS analiza 395 pacjentów z MDS, którzy byli leczeni luspaterceptem i kwalifikowali się do oceny obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi, wykazała, że 36 (9,1%) pacjentów z MDS uzyskało dodatni wynik badania pod kątem obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi wytworzonych w toku leczenia, w tym u 18 (4,6%) pacjentów z MDS stwierdzono przeciwciała neutralizujące przeciw luspaterceptowi.

W badaniach klinicznych dotyczących β -talasemii zależnej od przetoczeń i β -talasemii niezależnej od przetoczeń analiza 380 pacjentów z β -talasemią, którzy byli leczeni luspaterceptem i kwalifikowali się do oceny obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi, wykazała, że 7 (1,84%) pacjentów uzyskało dodatni wynik badania pod kątem obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi wytworzonych w toku leczenia, w tym u 5 (1,3%) pacjentów stwierdzono przeciwciała neutralizujące przeciw luspaterceptowi.

Stężenie luspaterceptu w surowicy wykazywało tendencję malejącą w obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi. Nie odnotowano ciężkich systemowych reakcji nadwrażliwości u pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciw luspaterceptowi. Nie występował związek pomiędzy reakcjami typu nadwrażliwości lub reakcjami w miejscu wstrzyknięcia a obecnością przeciwciał przeciw luspaterceptowi. Pacjenci z przeciwciałami przeciw luspaterceptowi wytworzonymi w toku leczenia częściej zgłaszali ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (69,4% [25/36] w przypadku pacjentów z przeciwciałami w porównaniu z 45,7% [164/359] pacjentów bez przeciwciał przeciw luspaterceptowi) lub występujące w toku leczenia zdarzenia stopnia 3. lub 4. (77,8% [28/36] w przypadku pacjentów z przeciwciałami w porównaniu z 56,8% [204/359] pacjentów bez przeciwciał przeciw luspaterceptowi) w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał przeciw luspaterceptowi w grupie pacjentów z MDS zależnych od przetoczeń.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z MDS bez syderoblastów pierścieniowatych (RS-)

U pacjentów bez syderoblastów pierścieniowatych częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia o 5. stopniu nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki w porównaniu z pacjentami z obecnością syderoblastów pierścieniowatych (RS+). W badaniu ACE-536-MDS-002 pacjenci bez syderoblastów pierścieniowatych wykazywali większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami z obecnością syderoblastów pierścieniowatych w obu grupach leczenia. W grupie leczonej luspaterceptem osłabienie, nudności, wymioty, duszność, kaszel, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i małopłytkowość występowały częściej w podgrupie RS-.

Pacjenci z MDS bez mutacji SF3B1

U pacjentów bez mutacji SF3B1 częściej występowały zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia o 5. stopniu nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki lub wstrzymania podania dawki, w porównaniu z pacjentami z mutacją SF3B1. Znane działania niepożądane luspaterceptu o częstości występowania o $\geq 3\%$ wyższej w podgrupie bez mutacji SF3B1 obejmowały wymioty, duszność i nadciśnienie tętnicze.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Reblozyl, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2024).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje odnośnie bezpieczeństwa luspaterceptu w ulotce dotyczącej leku (ang. *labelling-package insert*) z 16 maja 2024 roku. W dokumencie tym wyszczególniono informację, że najczęściej obserwowanymi (>10%) zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania leku były: zmęczenie, ból głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, zawroty głowy, nudności, biegunka, kaszel, ból brzucha, duszność, rozwój COVID-19, obrzęk obwodowy, nadciśnienie oraz reakcje nadwrażliwości (FDA 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 15/100 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Reblozyl wśród pacjentów z MDS jest były: zmęczenie, biegunka, nudności, osłabienie, zawroty głowy, obrzęk obwodowy oraz ból pleców. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi (*serious*) zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia układu moczowo-płciowego, duszności oraz ból pleców (EMA 2024). Nie odnaleziono dodatkowych informacji odnośnie bezpieczeństwa luspaterceptu w dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 470 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem luspaterceptu (produkt Reblozyl) (stan na 22 września 2024 r.). Do najczęstszych należały (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 156; 33,2%), badania diagnostyczne (n = 103; 21,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 103; 21,9%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 75; 16,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 51; 10,9%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 2500 działaniach niepożądanych u 1411 chorych otrzymujących luspatercept (stan na 22 września 2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 558; 27,3% wszystkich zdarzeń), badania diagnostyczne (n = 288; 11,5% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 183; 7,3% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (n = 172; 6,9% wszystkich zdarzeń), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 161; 6,4% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS 2024)* (stan na 30 czerwca 2024 r.) odnotowano łącznie 1071 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 569 (53,1%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 140 (13,1%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Reblozyl (luspatercept), należały (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 382; 35,7%), badania diagnostyczne (n = 278; 26,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 184; 17,2%), zaburzenia układu nerwowego (n = 128; 12,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 97; 9,1%).

Data ostatniego dostępu: 23 września 2024 r.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Reblozyl (luspatercept) przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „luspatercept”. Wyszukiwanie przeprowadzono 23 września 2024 r. i otrzymano 44 trafienia w bazie clinicaltrials.gov oraz 15 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). W analizie badań w toku włączono próby kliniczne prowadzone w populacjach reprezentujących te, o które poszerzony zostanie wnioskowany program lekowy: badania oceniające luspatercept w monoterapii w populacji dorosłych chorych z niedokrwistością zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS:

- nieleczonych ESA, niezależnie od obecności pierścieniowatych syderoblastów
- z niedostateczną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie ESA lub brakiem kwalifikacji do takiego leczenia, z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (RS-)

W tym drugim przypadku, opisano jedynie te próby w toku, które wyraźnie zaznaczały udział pacjentów RS- w analizowanej populacji. Uwzględniono również badania ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa luspaterceptu, niezależnie od ocenianej populacji.

Ostatecznie uwzględniono 4 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Badania w toku oceniające luspatercept w zakładanej populacji chorych.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04064060 EudraCT: 2018-002915-93	A Phase 3b, Open-label, Single-arm, Rollover Study to Evaluate Long-term Safety in Subjects Who Have	Metodyka: jednoramienne badanie III fazy uwzględniające pacjentów uczestniczących w innych badaniach nad luspaterceptem	Rozpoczęcie: 12 sierpnia 2019 Zakończenie: 12 maja 2028 Liczba uczestników: 665 Sponsor: Celgene

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials	Cel: ocena długoterminowa bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu	
NCT06045689	A Phase 3b, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) Initiated at Maximum Approved Dose in LR-MDS With IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-risk Who Require RBC Transfusions (MAXILUS)	Metodyka: jednoramienne fazy IIIB Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu w maksymalnej dozwolonej dawce u chorych z niedokrwistością w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim ryzyku, w dwóch kohortach wyróżnionych względem wcześniejszego leczenia ESA (nieleczeni lub nieodpowiadający/nie kwalifikujący się do takiego leczenia)	Rozpoczęcie: 5 października 2023 Zakończenie: 30 grudnia 2027 (zakończenie zbierania danych dla głównej analizy: 1 stycznia 2026) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Bristol-Myers Squibb
NCT05181735 EUDRA CT: 2021-000596-37	A Randomized Phase I/ II Multicenter Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA	Metodyka: badanie RCT I/II fazy Cel: ustalenie optymalnego dawkowania LUS+ESA oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LUS vs LUS+ESA u pacjentów po niepowodzeniu ESA, bez obecności pierścieniowatych syderoblastów	Rozpoczęcie: 18 maja 2022 Zakończenie: 19 listopada 2027 (zakończenie zbierania danych dla głównej analizy: 19 maja 2027) Liczba uczestników: 150 Sponsor: Groupe Francophone des Myelodysplasies
NCT06113302	A Pilot, Open-Label Study of Luspatercept for Patients With Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)	Metodyka: badanie RCT II fazy, jednoramienne Cel: ocena głównie bezpieczeństwa luspaterceptu u pacjentów z MDS o niskim ryzyku, osobna kohorta zależna od przetoczeń	Rozpoczęcie: 1 marca 2024 Zakończenie: 2 czerwca 2026 Liczba uczestników: 40 Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center

12 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego ostatecznie nie uwzględniono żadnych opracowań wtórnych, które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia dla przeglądów systematycznych. Do raportu włączono ostatecznie jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające luspatercept vs epoetyna alfa w populacji chorych nieleczonych ESA – próbę *COMMANDS*, a także jedno badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Mukherjee 2024*). Dodatkowo, uwzględniono również badanie *PACE-MDS* oraz doniesienie konferencyjne *Patel 2023* w ramach których można było wyróżnić wyniki dla pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (RS-), a także szereg badań (6 publikacji), które rozpatrywano w kierunku możliwości przeprowadzenia porównania luspaterceptu z darbepoetyną. Ostatecznie uznano, podobnie jak autorzy innych przeglądów systematycznych, że biorąc pod uwagę wszystkie zidentyfikowane ograniczenia, że brak jest obecnie wystarczających danych umożliwiających wiarygodne porównanie tych interwencji w docelowej populacji. Dostępne wyniki omówiono w pełnym tekście raportu.

Luspatercept vs epoetyna alfa – badanie z randomizacją *COMMANDS*

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie klinicznym fazy 3 z randomizacją bez zaślepienia *COMMANDS* (przedstawione w publikacjach *Platzbecker 2023* oraz *Della Porta 2024*, dodatkowe wyniki odnaleziono w opracowaniu *EPAR 2024*), które oceniało zastosowanie luspaterceptu vs epoetyna alfa u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wg IPSS-R, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA).

W ramach analizy interim opisanej w publikacji *Platzbecker 2023*, w momencie odcięcia danych 31 sierpnia 2022 roku randomizacji poddano 356 pacjentów (po 178 w każdej z analizowanych grup), a analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, którą definiowano jako pacjentów poddanych randomizacji, niezależnie od otrzymanego leczenia, którzy ukończyli pełne 24 tygodnie leczenia, lub zakończyli je wcześniej – w analizie interim kryterium to spełniało 301 pacjentów (147 w grupie luspaterceptu oraz 154 w grupie epoetyny alfa). Wszyscy pacjenci z grupy przydzielonej do luspaterceptu rozpoczęli zaplanowane leczenie, natomiast w grupie epoetyny alfa leczenie rozpoczęło 176/178 chorych (2 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu) – pacjenci ci stanowili populację oceny bezpieczeństwa.

W publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*, prezentującym publiczny raport oceny luspaterceptu w ramach agencji EMA, przedstawiono wyniki badania *COMMANDS* z późniejszego okresu obserwacji (31 marca 2023 roku) – w momencie tej analizy, randomizacji poddano 363 chorych (182 w grupie luspaterceptu oraz 181 w grupie epoetyny), a mediana okresu obserwacji wyniosła 17,2 (zakres: 1; 46) miesięcy w grupie luspaterceptu oraz 16,9 (zakres: 0; 46) miesięcy w grupie epoetyny. Wyniki raportowano dla całej populacji ITT, natomiast przypisane leczenie otrzymało odpowiednio 182 (100%) oraz 179 (98,9%) i stanowili oni populację oceny bezpieczeństwa.

Analiza charakterystyk wyjściowych wykazała bardzo dobrą równowagę między grupami badanymi pod względem większości parametrów demograficznych i klinicznych związanych z przebiegiem MDS, co świadczy o poprawności przeprowadzonego procesu randomizacji. Mediana wieku pacjentów wynosiła 74 lata. Nie zaobserwowano istotnych różnic w medianie czasu od rozpoznania MDS, który wynosił około 6 miesięcy w całej analizowanej populacji. Pod względem pochodzenia etnicznego i rasowego, zdecydowaną większość stanowili pacjenci rasy białej (około 80%) o nietatynskim pochodzeniu etnicznym (85%). Warto odnotować niewielką przewagę mężczyzn (60%) w grupie leczonej LUS oraz wyższy odsetek pacjentów z mutacją genu SF3B1 (63% vs 58%). Ogólnie jednak, rozkład charakterystyk wyjściowych był bardzo dobrze zrównoważony między obiema grupami.

Skuteczność kliniczna

Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI). W momencie prowadzenia analizy interim, odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy (RBC-TI ≥ 12 tygodni + hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24) wśród chorych otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę: 58,5% vs 31,2%, RD = 26,6 (95% CI: 15,8; 37,4), $p < 0,0001$. Wyniki bardziej aktualnych analiz przedstawionych w publikacji *Della Porta 2024* były zbliżone do tych obserwowanych w ramach analizy interim i prowadziły do podobnego wniosku: RD = 25,4 (95% CI: 15,8; 35,0). Konsekwentnie obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu wobec grupy epoetyny, uzyskujących RBC-TI trwającą przynajmniej 8, 12, lub 24 tygodnie, zarówno w ocenie interim, jak i w uaktualnionej ocenie raportowanej w publikacji *Della Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*. Dodatkowe analizy w podgrupach w większości potwierdzały kierunek i wielkość obserwowanego efektu, z nielicznymi wyjątkami dla mniej licznych podgrup (np. RS-).

Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ramach czasu trwania głównego punktu końcowego (RBC-TI ≥ 12 tygodni + hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24), ale czas trwania RBC-TI

utrzymującego się przynajmniej 12 tygodni był istotnie dłuższy wśród chorych otrzymujących luspatercept, zarówno w analizie interim, HR = 0,456 (95% CI: 0,260; 0,798), jak również w dłuższym okresie obserwacji (*Della Porta 2024*): HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,95), p = 0,026. Ponadto podobne liczbowo wyniki w grupach wyróżnionych ze względu na obecność syderoblastów pierścieniowatych.

Odpowiedź czerwonokrwinkowa na leczenie (HI-E). Pacjenci otrzymujący luspatercept znacznie częściej uzyskiwali odpowiedź czerwonokrwinkową na leczenie w porównaniu do pacjentów otrzymujących epo-etynę: 74,2% vs 51,3%, a różnice były istotne: RD = 22,3 (95% CI: 11,8; 32,8) punktów procentowych, p < 0,0001. Wyniki analizy interim zostały potwierdzone również w uaktualnionej analizie przedstawionej w publikacji *Della Porta 2024*: RD = 21,5 (95% CI: 12,2; 30,7) punktów procentowych, p < 0,0001. Analizy w podgrupach potwierdziły wynik obserwowany w całej populacji (większy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź w grupie LUS), z niewielkimi wyjątkami dla mniej licznych podgrup (np. RS-).

Średni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E był istotnie krótszy w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: 17,10 (SD: 29,30) dni vs 27,00 (SD: 33,90) dni, MD = -9,90 (95% CI: -17,05; -2,75), p = 0,0066. W dłuższym okresie obserwacji (dane z publikacji *Della Porta 2024*) wyniki były podobne: średni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E wynosił 15,5 (SD: 27,5) dni vs 25,1 (SD: 32,7) dni, MD = -9,60 (95% CI: -15,82; -3,38), p = 0,0025.

Odpowiedź neutrofilowa (HI-N) oraz płytkowa (HI-P). Odpowiedź HI-N oraz HI-P raportowano w doniesieniu konferencyjnym *Garcia-Manero 2024* oraz dokumencie *EPAR 2024*. W przypadku obu dodatkowych rodzajów odpowiedzi na leczenie obserwowano liczbowo większy odsetek pacjentów, którzy takie odpowiedzi uzyskiwali, po stronie luspaterceptu – ale w obu przeprowadzonych porównaniach różnice względem grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie (p = 0,6604 dla odpowiedzi HI-N oraz p = 0,1952 dla odpowiedzi HI-P).

Obciążenie przetoczeniami. W ramach analizy interim, obserwowano istotnie mniejsze obciążenie przetoczeniami w grupie LUS, w porównaniu do grupy EPO: średnia liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek odpowiednio w tych grupach wynosiła 3,90 (SD: 6,00) oraz 5,40 (SD: 6,50): MD = -1,50 (95% CI: -2,91; -0,09), p = 0,0374. Uaktualniona analiza prezentowana w publikacji *Della Porta 2024* przyniosła podobne rezultaty: MD = -1,40 (95% CI: -2,66; -0,14), p = 0,0297. W ramach analizy w podgrupach obserwowano podobny trend, co w głównej analizie – pacjenci otrzymujący luspatercept częściej uzyskiwali zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki pakietów krwinek w ramach przetoczeń o

przynajmniej 50%, zarówno w ciągu 12 tygodni, jak również w ciągu 24 tygodni leczenia (wyjątek stanowiły mało liczne podgrupy, jak RS-).

Czas do pierwszego przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek (analiza interim) był istotnie wydłużony wśród chorych otrzymujących luspatercept: mediana 168 (95% CI: 64; 323) dni w porównaniu do 42 (95% CI: 22; 55) dni w grupie epoetyny, HR = 0,557 (95% CI: 0,415; 0,747), $p < 0,0001$. Zbliżone wyniki raportowano w uaktualnionej analizie prezentowanej w publikacji *Della Porta 2024*: HR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75), $p < 0,0001$.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na pakiety przetoczeń o przynajmniej 50% był wyższy wśród pacjentów w grupie LUS w porównaniu do EPO, zarówno w ciągu ≥ 12 tygodni (81,6% vs 65,6%), jak i w ciągu 24 tygodni obserwacji (74,2% vs 47,4%) – obserwowane różnice w obu przypadkach były znamienne statystycznie, odpowiednio RD = 14,5 (95% CI: 4,9; 24,2), $p = 0,0016$ oraz RD = 25,4 (95% CI: 15,1; 35,8), $p < 0,0001$. Wyniki potwierdzono również w uaktualnionej analizie raportowanej w publikacji *Della Porta 2024*: 15,3 (95% CI: 6,8; 23,8), $p = 0,0002$ oraz RD = 20,9 (95% CI: 11,5; 30,2), $p < 0,0001$.

Pacjenci otrzymujący luspatercept uzyskiwali istotnie dłużej zmniejszenie o przynajmniej połowę zapotrzebowania na przetoczenia, w porównaniu do grupy epoetyny, zarówno w analizie interim: HR = 0,420 (95% CI: 0,257; 0,686), $p = 0,0004$, jak i w uaktualnionej ocenie: HR = 0,479 (95% CI: 0,317; 0,723), $p = 0,0004$. Podobne wyniki obserwowano rozpatrując zmniejszenie utrzymujące się przez przynajmniej 24 tygodnie – w ramach analizy interim HR = 0,388 (95% CI: 0,196; 0,771), $p = 0,0054$, natomiast w uaktualnionej analizie opisanej w opracowaniu *EPAR 2024* HR = 0,409 (95% CI: 0,317; 0,723). Ogólnie, wyniki oceny w podgrupach wskazywały na podobny wniosek, co główna analiza – wśród pacjentów otrzymujących luspatercept, ryzyko utraty statusu zmniejszenia jednostek przetoczenia o przynajmniej 50% było mniejsze w porównaniu z chorymi otrzymującymi epoetynę alfa, o czym świadczył wynik HR poniżej 1 – wyjątek stanowiła ocena w podgrupie RS- raportowana w opracowaniu *EPAR 2024*.

Średnia zmiana stężenia hemoglobiny. W trakcie analizy interim, w grupie luspaterceptu obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny średnio o 2,00 (SD: 1,10) g/dl po 24 tygodniach, w porównaniu do mniejszego wzrostu w grupie otrzymującej epoetynę: 1,40 (SD: 1,20). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: MD = 0,60 (95% CI: 0,34; 0,86) g/dl, $p < 0,0001$. Podobne wyniki (zmiana średnio o 2,0 g/dl) odnotowano w ramach uaktualnionej analizy opisanej w publikacji *Della Porta 2024* – różnice średnich pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły 0,50 (95% CI: 0,27; 0,73) g/dl, $p < 0,0001$.

W ramach uaktualnionej oceny przedstawionej w doniesieniu *Komrokji 2023* oraz opracowaniu *EPAR 2024* przedstawiono również wyniki dla oceny odsetka pacjentów, którzy uzyskali zwiększenie stężenia hemoglobiny o przynajmniej 1,5 g/dl w tygodniach 1-24, a także informacje odnośnie czasu trwania takiej poprawy. Obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących opisywane zwiększenie stężenia hemoglobiny w grupie otrzymującej luspatercept, w porównaniu do grupy kontrolnej: RD = 22,0 (95% CI: 12,3; 31,6). Również czas utrzymania się opisywanej poprawy stężenia hemoglobiny był dłuższy wśród pacjentów otrzymujących luspatercept – mediana tego czasu wynosiła w tej grupie 71,9 (95% CI: 53,9; 91,9) tygodni, w porównaniu do 47,9 (95% CI: 35,7; 68,9) tygodni w grupie epoetyny; ryzyko utraty opisywanej poprawy stężenia hemoglobiny było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących luspatercept: HR = 0,552 (95% CI: 0,374; 0,815), p = 0,0025.

Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową. W ramach analizy interim częstość występowania transformacji w AML była podobna w obu analizowanych grupach: 2,3% vs 2,8%; HR = 0,821 (95% CI: 0,214; 3,147), p = 0,77. Podobnie, w uaktualnionej analizie (*EPAR 2024*) odsetek ten nie uległ większym zmianom (2,7% vs 3,3%), a różnice pomiędzy grupami również nie były znamienne statystycznie: HR = 0,913 (95% CI: 0,270; 3,082). Również w analizie wykonanej z odcięciem danych we wrześniu 2023 roku (*Della Porta 2024*) nie obserwowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami, 3,9% vs 4,4%, RR = 0,87 (95% CI: 0,32; 2,35), p = 0,7838.

Przeżycie całkowite. W ramach analizy opisanego w opracowaniu *EPAR 2024*, w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept mediana przeżycia nie została osiągnięta (95% CI: 35,3; NO), natomiast w grupie epoetyny wyniosła 42,8 (95% CI: 42,8; NO) miesięcy – nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami: HR = 1,089 (95% CI: 0,686; 1,728), p = 0,7173. Głównym celem stosowanego leczenia jest stymulacja erytropoezy związanej z niedokrwistością w przebiegu MDS, a nie leczenie przyczynowe choroby podstawowej.

Ocena jakości życia. Wyniki oceny jakości życia dla analizy interim przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Oliva 2023*, ale w bardzo ograniczonym zakresie. Raportowano, że populacja z możliwą oceną jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 wynosiła 150 oraz 144 pacjentów, odpowiednio dla grupy luspaterceptu i placebo. Odsetek pacjentów udzielających odpowiedzi według danego kwestionariusza był stosunkowo wysoki (70-90%). Leczenie luspaterceptem było związane z większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wg narzędzia QLQ-C30 oraz FACT-An, przy czym istotne wyniki odnotowano dla podskali oceniającej duszność, HR = 3,18 (95% CI: 1,03; 9,81), oraz dla 7 innych domen kwestionariusza QLQ-C30 (pełnienie ról, funkcjonowanie poznawcze, ocena bólu, bezsenności, utraty apetytu,

zaparć, trudności finansowych). Ponad 67% pacjentów raportowało, że nie byli w ogóle zatroskani (odpowiedź „not at all”) działaniami niepożądanymi terapii.

Jakość życia raportowano bardziej szczegółowo w ramach analizy opisanej w dokumencie *EPAR 2024*. Ogółem, w obu badanych ramionach obserwowano niewielką poprawę (wzrost) wyniku ogólnego wskaźnika zdrowia kwestionariusza QLQ-C30 w ciągu 49 tygodni leczenia, ale w żadnym z ramion nie odnotowano klinicznie istotnej poprawy (przynajmniej 5 punktów) – po 49 tygodniach, średnia zmiana wyniosła 3,1 punktów w grupie LUS oraz 1,1 punktów w grupie EPO. Podskale oceny funkcjonowania fizycznego, poznawczego, społecznego, pełnienia ról społecznych oraz emocjonalnego funkcjonowania po 49 tygodniach również wskazywały na brak różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Podobnie, po 49 tygodniach nie stwierdzano różnic w ocenie objawów zmęczenia oraz bólu, natomiast w przypadku oceny nudności/wymiotów po 49 tygodniach obserwowano istotne różnice (wyrażające pogorszenie po stronie luspaterceptu) pomiędzy obiema grupami: MD = 5,39 (95% CI: 0,55; 10,23), $p = 0,0292$. W przypadku elementów nie ujętych w podskalach odnotowano podobne zmiany po 49 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej LUS oraz EPO.

W przypadku oceny kwestionariuszem FACT-An nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami po 49 tygodniach leczenia – różnica średnich zmian wyniku podskali oceniającej niedokrwistość wynosiła -1,12 (95% CI: -5,16; 2,92), $p = 0,5870$, natomiast dla podskali oceniającej objawy zmęczenia -0,66 (95% CI: -3,79; 2,47), $p = 0,6795$. W przypadku oceny niedokrwistości, w obu grupach nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wyniku, natomiast w ocenie zmęczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w grupie epoetyny, w tygodniu 4 oraz 40.

Wyjściowo obserwowano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku kwestionariusza QU-ALMS-P – pacjenci z grupy luspaterceptu mieli ogólnie wyższą jakość życia według tego narzędzia w każdej z jego domen. Po 169 dniach leczenia, odnotowano niewielki wzrost wyniku (poprawę) w grupie luspaterceptu (2,7) oraz zmniejszenie w grupie epoetyny (-3,2).

Bezpieczeństwo

W większości raportowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy luspaterceptem a epoetyną alfa, jednak ryzyko ogólnie wystąpienia jakichkolwiek TEAEs było istotnie większe w przypadku luspaterceptu (92,1% vs 85,2%), choć wynik zbliżał się do granicy istotności: RR = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), $p = 0,0417$, NNH = 15 (95% CI: 8; 294). Podobnie, istotnie częściej w grupie luspaterceptu obserwowano TEAEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem:

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

RR = 1,72 (95% CI: 1,17; 2,54), $p = 0,0062$, NNH = 8 (95% CI: 5; 26). Istotnie częściej po stronie luspaterceptu obserwowano również TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia ($p = 0,0269$), a także zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia uznane za związane z leczeniem ($p = 0,0377$).

Zdarzenia zgonu odnotowano z podobną częstością w obu grupach (około 18%) i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zgonu pacjentów, niezależnie od przyczyny czy czasu ich wystąpienia (okres leczenia vs okres bez leczenia).

W większości obserwowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub 4. Wyjątek stanowiło zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia), występujące istotnie częściej u chorych otrzymujących luspatercept: 14,6% vs 6,8%, RR = 2,14 (95% CI: 1,12; 4,11), $p = 0,0219$, NNH = 13 (95% CI: 8; 72).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obserwowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach w większości rozpatrywanych przypadków. Ogółem, ryzyko pojawienia się przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego o szczególnym znaczeniu było znamienne wyższe u osób poddanych leczeniu luspaterceptem – 51,7% vs 38,1%, RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,72), $p = 0,0111$, NNH = 8 (95% CI: 5; 30). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności, jedynie nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej u chorych stosujących luspatercept: 14,0% vs 7,4%, RR = 1,90 (95% CI: 1,01; 3,60), $p = 0,0480$, NNH = 16 (95% CI: 8; 390).

W ramach publikacji *Della Porta 2024* przedstawiono uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa (w ramach głównej analizy badania), z datą odcięcia we wrześniu 2023 roku (około 1 roku po ocenie bezpieczeństwa prezentowanej w ramach analizy interim). Wyniki tej analizy były bardzo zbliżone do wyników analizy interim i nie zmieniały wnioskowania odnośnie bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W porównaniu do analizy interim, gdzie jedynym zdarzeniem niepożądanym z istotnym zwiększeniem ryzyka jego wystąpienia po zastosowaniu luspaterceptu było zmęczenie, w uaktualnionej analizie obserwowano dodatkowo (oprócz istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zmęczenia) po stronie luspaterceptu istotnie częściej nadciśnienie tętnicze, 15,9% vs 8,9%, RR = 1,78 (95% CI: 1,00; 3,17), $p = 0,0486$, NNH = 15 (95% CI: 8; 431) oraz duszność: 15,4% vs 8,4%, RR = 1,84 (95% CI: 1,02; 3,32), $p = 0,0444$, NNH = 15 (95% CI: 8; 267). W ramach uaktualnionej analizy dodatkowo odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w 3 lub 4 stopniu nasilenia (raportowanego jako zdarzenie o szczególnej

istotności -w tym przypadku termin „nadciśnienie tętnicze” obejmował również dodatkowe schorzenia) po stronie luspaterceptu: RR = 2,29 (1,08; 4,87) p = 0,0306, NNH = 16 (95% CI: 9; 115).

W uaktualnionej analizie, ryzyko wystąpienia ogółem zaburzeń naczyniowych oraz nadciśnienia tętniczego w 3 lub 4 stopniu nasilenia było zwiększone ponad dwukrotnie względem grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 2,13 (95% CI: 1,11; 4,09), p = 0,0230, NNH = 14 (95% CI: 8; 77) oraz RR = 2,34 (95% CI: 1,05; 5,20), p = 0,0376, NNH = 17 (95% CI: 9; 169). Z kolei, ryzyko wystąpienia omdleń było prawie pięciokrotnie większe u pacjentów leczonych luspaterceptem: RR = 4,92 (95% CI: 1,09; 22,13), p = 0,0379, NNH = 23 (95% CI: 13; 138).

Badanie retrospektywne *Mukherjee 2024*

Mukherjee 2024 to retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność LUS stosowanego w praktyce klinicznej w USA w populacji pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu MDS niższego ryzyka. Na etapie kwalifikacji do badania, nie zastosowano ograniczeń dotyczących liczby oraz rodzaju otrzymanych wcześniej terapii. Jednak dla analizy własnej istotna była jedynie populacja pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej czynników stymulujących erytropoezę. W związku z powyższym, na potrzeby analizy własnej ekstrahowano informacje i wyniki wyłącznie dla chorych nieleczonych wcześniej ESA, stanowiących podgrupę wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania (autorzy zaznaczyli, że luspatercept stosowano u chorych RS+).

Liczebność analizowanej podgrupy wynosiła 33 pacjentów (13,0% populacji ogólnej badania), 52% chorych stanowili mężczyźni, a średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem wyniosła 70,1 lat. Przed otrzymaniem leczenia LUS ≥ 1 linię terapii otrzymało 90,9% chorych (N = 30), a najczęściej stosowaną interwencją były czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Wyjściowo, prawie wszyscy pacjenci byli zależni od przetoczeń, w tym niskie obciążenie przetoczeniami (LTB, definiowane jako 1-3 zabiegi przetoczeń w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem terapii LUS) odnotowano u 27 chorych (81,8%), a umiarkowane (MTB, 4-5 zabiegów przetoczeń) – u 5 chorych (15,2%); tylko u jednego pacjenta niezależność od przetoczeń utrzymywała się w całym analizowanym okresie (8 tygodni) (3,0%).

Skuteczność

W trakcie pierwszych 24 tygodni terapii luspaterceptem, prawie wszyscy (96,9%, n=31) wśród 32 pacjentów nieleczonych wcześniej ESA i wyjściowo zależnych od przetoczeń, osiągnęli **niezależność od przetoczeń** utrzymującą się przez ≥ 8 tygodni, a u 93,8% chorych (n=30) taki stan utrzymywał się przez ≥ 12 tygodni. Dodatkowo, u jednego pacjenta, który w okresie wyjściowym nie wymagał zabiegów przetoczeń obserwowano utrzymywanie się statusu niezależności od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni.

Osiągnięcie **odpowiedzi czerwonokrwinkowej** (według zmodyfikowanej definicji, mHI-E) analizowano wyłącznie wśród pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, którzy wyjściowo byli zależni od przetoczeń i otrzymywali leczenie luspaterceptem przez ≥ 24 tygodnie. W ocenianym okresie, wśród 6 pacjentów uwzględnionych w analizie u 5 osób (83,3%) odnotowano osiągnięcie odpowiedzi na leczenie zgodnej z przyjętą definicją.

Luspatercept u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych

Informacje o leczeniu zbliżonej populacji (chorych RS- w populacji mieszanej pacjentów, obejmującej chorych po niepowodzeniu ESA) odnaleziono w badaniu *PACE-MDS (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022)* – wieloośrodkowej, jednoramiennej próbie klinicznej II fazy oceniającej luspatercept wśród chorych z MDS o niższym ryzyku, obejmującej pacjentów RS+, RS-, chorych zależnych od przetoczeń oraz chorych niezależnych od przetoczeń. Autorzy publikacji *Platzbecker 2022* przedstawili wyniki osobno dla podgrupy chorych RS-, ale nie wyróżnili dalszej podgrupy chorych zależnie od linii leczenia, co stanowi ograniczenie. Ogółem, w ocenie uwzględniono 108 chorych otrzymujących luspatercept w ramach fazy ustalania dawki oraz fazy poszerzonej oceny, 44 (40,7%) spośród tych chorych nie posiadało pierścieniowatych syderoblastów (podgrupa RS-), przy czym pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA stanowili 36,4% chorych z tej podgrupy (16/44), natomiast chorzy zależni od przetoczeń stanowili 65,9% tej grupy (13 chorych z LTB, oraz 16 z HTB).

Skuteczność kliniczna

Jedynie wynik dla oceny odpowiedzi czerwonokrwinkowej raportowano w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na obciążenie przetoczeniami – ogółem, w całej populacji RS- odnotowano odpowiedź

HI-E u 16/44 (36,4%) chorych, w tym u 3/13 (23,1%) z LTB oraz 6/16 (37,5%) z HTB. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych prezentowany wynik dotyczył całej populacji RS-, w której obecni byli zarówno pacjenci nie otrzymujący wcześniej leczenia ESA, jak i pacjenci nie wymagający stosowania przetoczeń. Wśród tych chorych, czas do pierwszej odpowiedzi HI-E wynosił średnio 76 (SD: 80,1) dni, natomiast czas trwania najdłuższego okresu z odpowiedzią wynosił (mediana) 150 (zakres: 62-316) dni. Wśród chorych z RS- wymagających wyjściowo przetoczeń, niezależność od przetoczeń (RBC-TI) utrzymującą się przynajmniej 8 tygodni uzyskało 10/29 (34,5%) pacjentów; czas do pierwszego zdarzenia tego typu wynosił średnio 7 (SD: 13,7) dni, natomiast mediana czasu trwania takiej niezależności wynosiła 187 (zakres: 70-956) dni.

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane obserwowane w okresie leczenia (TEAEs) odnotowano u 16/44 (36,4%) chorych z RS-, przy czym najczęściej obserwowanym zdarzeniem był ból głowy (5 pacjentów, 11,4%), nadciśnienie tętnicze i ból kości (po 3 pacjentów, 6,8%), w dalszej kolejności zmęczenie oraz ból stawów (po 2 pacjentów, 4,5%), natomiast biegunka wystąpiła tylko u 1 (2,3%) chorego.

Doniesienie konferencyjne *Patel 2023*

W doniesieniu konferencyjnym *Patel 2023* przedstawiono niezależność od przetoczeń po 6 miesiącach od stosowania luspaterceptu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu uwzględniono łącznie 240 pacjentów po niepowodzeniu ESA, wśród których 120 miało status RS- (lub nieokreślony). W przypadku tej podgrupy niezależność utrzymującą się przez przynajmniej 8 tygodni odnotowano u około 60% pacjentów, przez 12 tygodni – u około 47%, 16 tygodni – u 35%, natomiast przez przynajmniej 24 tygodnie stwierdzono u około 23% chorych.

13 Dyskusja

Nowotwory mielodysplastyczne (MDS) to grupa chorób nowotworowych, wywodzących się z krwiotwórczych komórek macierzystych, które charakteryzują się cytopeniami krwi obwodowej, dysplazją w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywną hematopoezą, powtarzalnymi zmianami genetycznymi i częstą transformacją w ostre białaczki szpikowe. Przebieg naturalny i rokowanie są zmienne, zależne od klasyfikacji ryzyka wg IPSS-R, uwzględniającej obecność zmian cytogenetycznych, odsetek blastów w szpiku oraz stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi i liczbę neutrofilów we krwi obwodowej. Na podstawie kategorii ryzyka wg IPSS-R określa się przewidywane całkowite przeżycie i ryzyko transformacji w AML, a także kwalifikuje się chorych do leczenia. Mediana przeżycia chorych z MDS waha się od około 6 lat w przypadku niskiego ryzyka do około 5 miesięcy w przypadku wysokiego ryzyka. Należy zauważyć, że nawet u chorych z MDS niższego ryzyka (stanowiących blisko 80% pacjentów z MDS) obserwuje się znaczną śmiertelność, a do najczęściej obserwowanych przyczyn zgonów u tych chorych należą: choroba podstawowa, zakażenia oraz choroby układu sercowo-naczyniowego (APD Reblozyl 2024).

Wybór metody leczenia MDS zależy od stanu sprawności i wieku chorego oraz od kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R. Wśród pacjentów z MDS wyższego ryzyka, w zależności od stanu ogólnego pacjenta i charakterystyki klinicznej choroby, stosuje się leczenie paliatywne lub leczenie modyfikujące przebieg choroby (np. leki hipometylujące i chemioterapeutyki), jednak jedyną możliwością wyleczenia MDS pozostaje allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego, dostępne dla niewielkiej grupy chorych, bez przeciwwskazań do takiej procedury (z powodu wieku lub chorób współistniejących). Ze względu na stosunkowo korzystne rokowanie oraz wysoką toksyczność dostępnych terapii, w leczeniu pacjentów z MDS niższego ryzyka wg IPSS-R zwykle nie stosuje się agresywnego leczenia wpływającego na przebieg choroby. Wśród tych pacjentów głównymi celami terapii są leczenie niedokrwistości (najczęstsza cytopenia obserwowana w przebiegu MDS, w momencie diagnozy obecna u 80-85% pacjentów) i poprawa jakości życia. Leczenie często wymaga regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (wg danych z Polskiego Rejestru MDS, 47% chorych z niedokrwistością w momencie rozpoznawania, a w trakcie dalszej obserwacji – 68% chorych [46% z MDS niższego ryzyka] jest uzależnionych od przetoczeń KKCz). Pomimo to, nie jest znany optymalny schemat przetoczeń, a powtarzane przetoczenia KKCz mają negatywny wpływ na jakość życia, są związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań i przedawkowania żelazem oraz ze zmniejszoną przeżywalnością ogólną (APD Reblozyl 2024).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, standard postępowania w leczeniu przewlekłej niedokrwistości występującej w przebiegu MDS o niższym ryzyku są czynniki stymulujące erytropoezę (epoetyna alfa, darbepoetyna alfa) (*PTOK 2020, PALG 2022a, ESMO 2020, NCCN 1.2024*). Jednak terapia ESA stosowana w leczeniu przewlekłej niedokrwistości spowodowanej MDS charakteryzuje się stosunkowo niską skutecznością, wg danych klinicznych odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie waha się od 30 do 60%, efekt terapeutyczny ESA jest zmienny, w dużym stopniu zależy od wyjściowego poziomu endogennej EPO i obciążenia przetoczeniami, w związku z czym część pacjentów nie jest dobrymi kandydatami do takiej terapii (*Garcia-Manero 2023, Platzbecker 2023*). Wśród leków zalecanych w leczeniu chorych z niedokrwistością występującą w przebiegu MDS o niższym ryzyku prawie wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają także luspatercept, przy czym jedynie najnowsze z nich (*NCCN 1.2024*) wskazują na możliwość jego zastosowania w pierwszej linii leczenia (*APD Reblozyl 2024*). Do pozostałych leków rekomendowanych w terapii pacjentów z MDS niższego ryzyka należą: lenalidomid, leki hipometylujące oraz leki immunosupresyjne (*PTOK 2020, PALG 2022a, ESMO 2020, NCCN 1.2024*).

Luspatercept to czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, będący rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika 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 wzrost i różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym, przywracając w ten sposób efektywną erytropoezę. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β -talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów z MDS. Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego luspatercept jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim (*ChPL Reblozyl 2024*). Lek Reblozyl ma nadany status leku sierociego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r, a MDS należy do grupy chorób rzadkich (ORPHA:52688).

W związku z powyższym, objęcie finansowaniem luspaterceptu w łącznej populacji j nieleczonych ESA pacjentów, lub u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów, z zależną od przetoczeń niedokrwistością występującą z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg IPSS-R stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych chorych, wynikające z ograniczonej dostępności skutecznych opcji terapeutycznych (biorąc pod

uwagę rekomendacje kliniczne i możliwość refundacji w warunkach polskich są to tylko dwa leki z grupy czynników stymulujących erytropoezę – epoetyna alfa i darbepoetyna alfa) i dostarczyłoby alternatywną dla ESA opcję leczenia pozwalającą na zmniejszenie obciążenia przetoczeniami u tych pacjentów. Luspatercept jest pierwszą i jedyną terapią, dla której wykazano wyższość w badaniu porównawczym z ESA u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu MDS o niższym ryzyku, a stosowanie LUS wiązało się z istotnie mniejszym obciążeniem przetoczeniami (*APD Reblozyl 2024*). Należy zaznaczyć, że rozszerzenie finansowania luspaterceptu pozwoliłoby na objęcie refundacją całej populacji chorych, u których dopuszczono stosowanie leku, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi obowiązującymi w Unii Europejskiej (*ChPL Reblozyl 2024*).

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim wg IPSS-R. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w pierwszej kolejności należy przedstawić porównanie ocenianej interwencji z technologią refundowaną, a wg wytycznych HTA (*AOT-MiT 2016*) w dalszej kolejności – porównanie z tzw. istniejącą praktyką, tj. sposobem postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jako opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u pacjentów nieleczonych ESA wymieniane są przede wszystkim ESA (epoetyna alfa, darbepoetyna alfa), rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz refundowane w warunkach polskich, w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu chorych na MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS, bez del(5q). Pozostałe terapie stosowane u chorych z MDS są zalecane i/lub finansowane w innych grupach chorych z zespołem mielodysplastycznym lub na innych etapach terapii niedokrwistości w przebiegu MDS, w związku z czym nie stanowią one właściwych komparatorów dla luspaterceptu we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, w niniejszej analizie klinicznej jako komparatory dla leku Reblozyl w uwzględniono darbepoetynę alfa i epoetynę alfa. Natomiast u pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest najlepsze leczenie wspomagające (z ang. *best supportive care*, BSC), obejmujące transfuzje krwinek czerwonych, czynniki chelatujące żelazo, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb (+/- placebo). (*APD Reblozyl 2024*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo luspaterceptu stosowanego w leczeniu

pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń w przebiegu MDS, którzy nie byli wcześniej leczeni ESA – badanie *COMMANDS*. Było to wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie III fazy, w którym ocenianą interwencją (luspatercept) porównywano z epoetyną alfa, stosowaną przez pacjentów w grupie kontrolnej. Badanie zaprojektowano i przeprowadzono poprawnie, a mimo braku zaślepienia większość analizowanych punktów końcowych była obiektywna lub ich ocenę prowadzono zgodnie z ustalonymi kryteriami, w związku z czym ryzyko błędów systematycznych oceniono na niskie. Do badania włączano pacjentów dorosłych, nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), z niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi (pacjenci musieli otrzymywać 2-6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych na 8 tygodni, przez co najmniej 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją), z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku według kryteriów IPSS-R. Kryteria włączenia pacjentów do badania były w większości zgodne z wymaganiami, które muszą spełnić pacjenci kwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego, chociaż z badania wyłączano chorych z MDS z delecją 5q oraz chorych z poziomem endogennej EPO ≥ 500 U/l, co nie stanowiło kryteriów wykluczenia z programu lekowego. W analizie przeprowadzonej po 24 tygodniach terapii odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność luspaterceptu w porównaniu do epoetyny alfa w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. osiągnięcia niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, z jednoczesnym średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24. W analizach dodatkowych potwierdzono wyższą skuteczność luspaterceptu w porównaniu do epoetyny alfa, bez względu na przyjętą definicję osiągnięcia niezależności od przetoczeń. W wybranych podgrupach chorych również obserwowano większą korzyść z terapii luspaterceptem w porównaniu do komparatora, chociaż w części przypadków różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Ponadto, pacjenci otrzymujący luspatercept w porównaniu do grupy kontrolnej częściej uzyskiwali odpowiedź czerwonokrwinkową (HI-E), utrzymującą się przez co najmniej 8 tygodni, wymagali średnio mniejszej liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych oraz obserwowano u nich większy średni wzrost stężenia hemoglobiny. W ocenie ryzyka progresji do ostrej białaczki szpikowej nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Ogółem, uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii luspaterceptem w porównaniu do leczenia epoetyną alfa w analizowanej populacji, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych ESA, z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu MDS. W ramach analizy bezpieczeństwa LUS vs EPO, dla niektórych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie wyższe ryzyko w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak w większości przypadków (ogólne i poszczególne kategorie zdarzeń) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. W obu grupach (LUS vs EPO) większość obserwowanych zdarzeń miała niewielkie

nasilenie, a odsetki pacjentów, u których raportowano ciężkie AEs lub zdarzenia 3-4 stopnia nasilenia były zbliżone. Ogółem, w przeprowadzonej analizie odnotowano akceptowalny profil bezpieczeństwa luspaterceptu, który był zgodny ze znanym profilem działań niepożądanych leku oraz porównywalny z profilem bezpieczeństwa epoetyny alfa.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono jedno badanie obserwacyjne pozwalające na ocenę skuteczności luspaterceptu w poszukiwanej populacji – badanie *Mukherjee 2024*. Było to retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano luspatercept stosowany u chorych leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Do badania włączano pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego niższego ryzyka, którzy otrzymali leczenie luspaterceptem, bez względu na liczbę oraz rodzaj otrzymanych wcześniej terapii (wg wskazań do stosowania luspaterceptu byli to w praktyce chorzy RS+). Jednak w obrębie populacji ogólnej badania wyróżniono podgrupę zgodną z populacją docelową w niniejszej analizie, tj. pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA) i przedstawiono dla niej odrębne wyniki. W analizowanej podgrupie bardzo wysoki odsetek pacjentów, którzy wyjściowo wymagali przetoczeń osiągnął niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez ≥ 8 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy). Również, odpowiedź erytroidalną (wg zmodyfikowanej definicji, mHI-E) definiowaną przez zmniejszenie obciążenia przetoczeniami lub utrzymujący się wzrost stężenia hemoglobiny odnotowano u prawie wszystkich chorych. Ogółem, wyniki badania *Mukherjee 2024* wskazują na wysoką skuteczność luspaterceptu w populacji chorych z MDS, z niedokrwistością zależną od przetoczeń, którzy nie byli wcześniej leczeni ESA, potwierdzając wyniki badania klinicznego *COMMANDS* i rozszerzając dostępne dowody na skuteczność luspaterceptu w populacji docelowej o informacje pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących luspatercept z darbepoetyną (drugim obok epoetyny komparatorem uwzględnianym w populacji nieleczonej ESA), oszacowano możliwość wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator (w tym przypadku epoetyna, będą komparatorem dla luspaterceptu w badaniu *COMMANDS*). Przeprowadzono wyszukiwanie badań potencjalnie umożliwiających wykonanie takiego porównania pośredniego i odnaleziono próby oceniające eryteropoetynę i darbepoetynę względem placebo w podobnych populacjach chorych, jednak z uwagi na szereg ograniczeń odnalezionych badań, heterogeniczne populacje oraz wąski zakres ocenianych punktów końcowych umożliwiających porównanie z luspaterceptem, ostatecznie uznano porównanie pośrednie luspaterceptu i darbepoetyny za mało wiarygodne, co miało również potwierdzenie w podobnym postępowaniu autorów przeglądu *Park 2019*, w którym uznano metaanalizę sieciową badań oceniających epoetyny za mało wiarygodną z uwagi na ograniczenia. Sam

przeгляд *Park 2019*, jak i dodatkowe badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej postulowały zbliżoną skuteczność epoetyny oraz darbepoetyny, szczególnie w początkowym okresie leczenia, co mogłoby sugerować możliwość ekstrapolacji wyników porównania luspaterceptu z EPO na wyniki porównania luspaterceptu z DAR, jednak możliwe zestawienie wyników badania *COMMANDS* i badania retrospektywnego *Ak 2022* sugerowało jednak rozbieżności w wynikach dla pacjentów otrzymujących epoetynę w ramach badania z randomizacją oraz pacjentów otrzymujących epoetynę w ramach badań rzeczywistej praktyki klinicznej, co wprowadza niepewność co do możliwości uogólnienia wnioskowania z badania *COMMANDS*, pomimo sugerowanej podobnej skuteczności obu poetyń. Istnieje więc konieczność przeprowadzenia wiarygodnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego luspatercept z darbepoetynę, w celu wiarygodnej oceny ich wzajemnej skuteczności oraz bezpieczeństwa.

W przypadku poszerzenia programu lekowego, do leczenia luspaterceptem kwalifikowaliby się również pacjenci, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów. Wyniki dla takiej podgrupy odnaleziono tylko w badaniu klinicznym, *PACE-MDS*, jednak podgrupa prezentowana w tej analizie była niejednorodna pod względem stosowanego wcześniej leczenia, obejmując zarówno chorych po niepowodzeniu ESA, jak i pacjentów wcześniej nieleczonych (których udział był dużo większy niż pacjentów wcześniej leczonych, około 64%). W badaniu nie prowadzono analizy porównawczej, a jedynie podsumowano wyniki w ocenianej podgrupie chorych. Ogółem, wyniki w pewnym zakresie były zbliżone do wyników dla kohorty RS- badania *COMMANDS*, choć np. obserwowano dużo niższy odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z tym badaniem, przy zbliżonej liczbie chorych w podgrupie RS- (w badaniu *COMMANDS* – 25/39 [64,1%], w badaniu *PACE-MDS* 16/44 [36,4%]) – różnice mogły być spowodowane różnicami w definicji tej odpowiedzi (w badaniu *PACE-MDS* definicję odpowiedzi uzależniono od statusu zależności od przetoczeń). Dodatkowe informacje na temat pacjentów RS- leczonych wcześniej ESA odnaleziono także w doniesieniu konferencyjnym *Patel 2023*, ale wyniki tego badania nie zostały dotychczas opublikowane pełnotekstowo.

Wśród wcześniej nieleczonych ESA pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu MDS, standardem postępowania jest stosowanie czynników stymulujących erytropoezę, jest to także jedyne leczenie refundowane w warunkach polskich u tych pacjentów. Luspatercept jako rekombinowane białko fuzyjne regulujące końcowy etap dojrzewania komórek erytroidalnych, oferuje alternatywny mechanizm działania dla dostępnych terapii (ESA). Należy zaznaczyć, że dowody kliniczne wskazują na istotnie wyższą skuteczność luspaterceptu w porównaniu do czynników stymulujących erytropoezę, w populacji wcześniej nieleczonych ESA pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń

występującą z powodu MDS, a profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji jest porównywalny. Brak odpowiednich badań ogranicza możliwość pełnego wnioskowania o skuteczności leczenia pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESA bez pierścieniowatych syderoblastów, choć wyniki dostępne dla mieszanej populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia mogą sugerować korzyść ze stosowania luspaterceptu, a jest to podgrupa o silnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych. W związku z powyższym, objęcie finansowaniem luspaterceptu we wnioskowanej populacji stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów, zwiększając dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych i umożliwiając skuteczniejsze leczenie pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń.

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W wyniku wyszukiwania systematycznego pierwotnych badań klinicznych odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją spełniające przyjęte kryteria włączenia (badanie *COMMANDS*), w którym grupę kontrolną stanowiło podanie epoetyny alfa, przez co była możliwość bezpośredniego porównania tylko z jednym ze zdefiniowanych komparatorów w populacji nieleczonych ESA. Należy jednak uwzględnić, że lek Reblozyl ma nadany status leku sierocego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r., a MDS należy do grupy chorób rzadkich (ORPHA:52688). Dodatkowo w tej populacji odnaleziono 1 badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Z uwagi na brak w populacji nieleczonej ESA bezpośredniego porównania luspaterceptu z drugim ze zdefiniowanych komparatorów – darbepoetyną, wykonano szeroką ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Z uwagi na znaczną heterogeniczność populacji i definicji punktów końcowych w odnalezionych badaniach dla ocenianych leków oraz wąski zakres możliwych do wykonania porównań, ostatecznie stwierdzono, że brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. Ponadto proste zestawienie wyników luspaterceptu, epoetyny oraz darbepoetyny również wskazywało na znaczną heterogeniczność obserwowanych wyników, które nie pozwalały na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie wzajemnej skuteczności luspaterceptu oraz darbepoetyny, niemniej jednak przyjmując założenie o podobnej skuteczności epoetyny oraz darbepoetyny należałoby się spodziewać wyższości luspaterceptu nad darbepoetyną, analogicznie do potwierdzonego lepszego efektu luspaterceptu względem epoetyny.
- Odnaleziono jedynie ograniczone dane dotyczące populacji pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *COMMANDS* było próbą prowadzoną bez zaślepienia, co mogło stanowić ogólne ograniczenie, choć należy zaznaczyć, że analizy prowadzono na zagregowanych danych, były

wykonywane przez analityków nie mających świadomości o przydziale pacjentów do określonej grupy leczenia i analizy te były weryfikowane przez niezależną komisję nadzorującą badanie.

- Autorzy badania wskazują również na fakt, że w badaniu *COMMANDS* uwzględniono większy odsetek chorych z obecnymi pierścieniowatymi syderoblastami oraz mutacjami genu *SF3B1*, niż występuje w populacji ogólnej chorych z MDS o niższym ryzyku, co mogło stanowić ograniczenie, gdyż odnotowano różnice w wielkości efektu w zależności od podgrup wyróżnionych względem tych cech – niemniej jednak, różnice te mogły również wynikać z małej liczebności podgrup chorych z RS- lub niezmutowanym genem *SF3B1*.
- Podgrupa RS- prezentowana w analizie badania *PACE-MDS* była niejednorodna pod względem stosowanego wcześniej leczenia, obejmując zarówno chorych po niepowodzeniu ESA, jak i pacjentów wcześniej nieleczonych (których udział był dużo większy niż pacjentów wcześniej leczonych, około 64%). W badaniu nie prowadzono analizy porównawczej, a jedynie podsumowano wyniki w ocenianej podgrupie chorych.
- Dodatkowe informacje na temat pacjentów RS- leczonych wcześniej ESA odnaleziono także w doniesieniu konferencyjnym *Patel 2023*, ale wyniki tego badania nie zostały dotychczas opublikowane pełnotekstowo.

15 Wnioski końcowe

Nowotwory mielodysplastyczne (MDS) to grupa chorób nowotworowych, wywodzących się z krwiotwórczych komórek macierzystych, które charakteryzują się cytopeniami krwi obwodowej, dysplazją w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywną hematopoezą, powtarzalnymi zmianami genetycznymi i częstą transformacją w ostre białaczki szpikowe. Ze względu na stosunkowo korzystne rokowanie oraz wysoką toksyczność dostępnych terapii, w leczeniu pacjentów z MDS niższego ryzyka wg IPSS-R zwykle nie stosuje się agresywnego leczenia wpływającego na przebieg choroby. Wśród tych pacjentów głównymi celami terapii są leczenie niedokrwistości (najczęstsza cytopenia obserwowana w przebiegu MDS, w momencie diagnozy obecna u 80-85% pacjentów) i poprawa jakości życia.

Luspatercept to czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, w efekcie przywracający prawidłową erytropoezę. Terapia jest obecnie refundowana jedynie w części populacji rejestracyjnej – u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESA (lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia), z obecnymi pierścieniowatymi syderoblastami (populacja RS+). Rozszerzenie refundacji do całej populacji rejestracyjnej (pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń KKCz w przebiegu MDS o bardzo niskim, niskim i pośrednim ryzyku) pozwoliłoby na skuteczne leczenie większości chorych.

W badaniu *COMMANDS*, oceniającym luspatercept względem epoetyny alfa w leczeniu chorych z MDS uprzednio nieleczonych ESA, odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność luspaterceptu w porównaniu do epoetyny alfa w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. osiągnięcia niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, z jednoczesnym wzrostem stężenia hemoglobiny. Podobnie, w większości pozostałych punktów końcowych również wykazano istotną wyższość luspaterceptu, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Korzystne efekty luspaterceptu potwierdzono również w badaniu prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Choć należy spodziewać się podobnej wyższości luspaterceptu względem darbepoetyny (drugiego obok epoetyny alfa komparatora stymulującego erytropoezę), obecnie dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne porównanie obu tych terapii. Podobnie, brak odpowiednich badań ogranicza możliwość pełnego wnioskowania o skuteczności leczenia pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESA bez pierścieniowatych syderoblastów, choć wyniki dostępne dla mieszanej populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia mogą sugerować korzyść ze stosowania luspaterceptu, a jest to podgrupa o silnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych

W związku z powyższym, objęcie finansowaniem luspaterceptu we wnioskowanej populacji stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów, zwiększając dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych i umożliwiając skuteczniejsze leczenie niedokrwistości zależnej od przetoczeń.

16 Załączniki

16.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 87. Ocena RoB2 badania *COMMANDS*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>COMMANDS</i>	
Oceniane porównanie	LUS vs EPO	
Oceniane punkty końcowe	Niezależność od transfuzji przez ≥ 12 tygodni i wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24, niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni, niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie, odpowiedź HI-E ≥ 8 tygodni, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, komputerowa, w blokach (rozmiar 4)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przy pomocy responsywnego systemu głosowego, dostarczane kody identyfikacji uprawniające do randomizacji chronione hasłem
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ogółem, w badaniu przyjęto podejście ITT (oceniano wszystkich chorych poddanych randomizacji). W zaplanowanej analizie interim (druga) uwzględniono pacjentów z populacji ITT, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia, lub zakończyli leczenie wcześniej - liczba pacjentów tej analizie wystarczała do

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		uzyskania zakładanej mocy statystycznej dla analizy interim Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przydzielonego leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W ramach drugiej analizy interim uwzględniono chorych z populacji ITT otrzymujących 24 tygodnie leczenia lub kończących leczenie wcześniej- stanowili oni większość populacji ITT, 301/356 (84,6%) i jednocześnie liczba ta była zakładana w ramach planu statystycznego analizy interim W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przydzielone leczenie- pacjenci tacy stanowili większość populacji ITT: 182/182 (100%) w grupie LUS oraz 179/181 (98,9%) w grupie kontrolnej
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Konieczności prowadzenia transfuzji oraz pomiar stężenia hemoglobiny były obiektywnymi zdarzeniami, więc wiedza o stosowanej interwencji nie powinna mieć na nie wpływu W ocenie odpowiedzi stosowano ustalone kryteria, jednak niektóre z nich mogły być nie w pełni obiektywne W ocenie bezpieczeństwa stosowano ustalone kryteria, jednak niektóre z nich mogły być nie w pełni obiektywne (np. zdarzenia zgłaszane przez pacjenta)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 88. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^g . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

16.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 96. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 97. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów	
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ▪ brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* ▪ dobrani w inny sposób ▪ brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad* ▪ spontaniczne raportowanie ▪ brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tak* ▪ nie
Czynniki zakłócające	
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 98. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.2.5 Skala AMSTAR 2

Rebzołyl (Iuspatcept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 99. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none">• populacja• interwencja• komparatory• punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.2.6 Kwestionariusz QUALMS-P

Kwestionariusz *Quality of Life in Myelodysplasia Scale – physical burden* (QUALMS) to zatwierdzone narzędzie przeznaczone do mierzenia jakości życia specyficznej dla choroby u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS). QUALMS zawiera podskalę QUALMS-P, która ocenia fizyczne obciążenie chorobą.

QUALMS-P jest częścią szerszego instrumentu QUALMS, który składa się z 38 pozycji i zajmuje mniej niż 10 minut do ukończenia. Jest oceniany w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia specyficzną dla MDS. Skala została zweryfikowana poprzez międzynarodowe badania i wykazała spójność wewnętrzną i niezawodność.

Dla pacjentów z MDS, czynniki takie jak poziom hemoglobiny i zależność od transfuzji znacząco wpływają na ich wyniki jakości życia, przy czym niższy poziom hemoglobiny i zależność od transfuzji korelują z niższymi wynikami QUALMS. Podkreśla to znaczenie fizycznych aspektów choroby w ogólnej jakości życia tych pacjentów.

QUALMS niedawno przeszła walidację w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Włoszech (n=255), gdzie pacjenci byli oceniani dwukrotnie przy użyciu tego narzędzia i kilku innych. Miara była wewnętrznie spójna ($\alpha=0,92$) i umiarkowanie skorelowana zarówno ze skalami EORTC QLQ-C30, jak i FACT-An. Co więcej, pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≤ 8 g/dl uzyskali niższe wyniki niż ci ze stężeniem hemoglobiny >10 g/dl (61,8 w porównaniu do 71,1, $p<0,001$), a pacjenci zależni od transfuzji uzyskali niższe wyniki niż pacjenci niezależni od transfuzji (62,4 w porównaniu do 69,7; $p<0,01$). Wśród osób ze stabilnym poziomem hemoglobiny stwierdzono dobrą ogólną wiarygodność testu-retestu ($r=0,81$), oraz znaczące zmiany u pacjentów hospitalizowanych lub z infekcjami między badaniami (oba $p<0,01$). Analiza głównych składowych ujawniła podskale “fizyczne obciążenie”, “odnajdywanie korzyści” i “emocjonalne obciążenie”. Dodatkowe wysiłki walidacyjne są w toku, zarówno w celu określenia użyteczności miary i podskal dla badań klinicznych, jak i dla podejmowania decyzji klinicznych (Abel 2016).

Na podstawie informacji na stronie internetowej <https://qualms.dana-farber.org/> oraz publikacji Abel 2016.

16.2.7 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskale jakości życia, podskale funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskale objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).

16.2.8 Kwestionariusz FACT-An

Kwestionariusz FACT-An (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia*) to narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem. Składa się z 47 pytań i obejmuje takie dziedziny jak: dobrostan fizyczny (ang. *Physical Well-Being*, PWB), dobrostan społeczny/rodzinny (ang. *Social/Family Well-Being*, SWB), dobrostan emocjonalny (ang. *Emotional Well-Being*, EWB), dobrostan funkcjonalny (ang. *Functional Well-Being*, FWB) oraz podskala anemii (ang. *Anemia Subscale*, AnS). Pytania dotyczą okresu poprzednich 7 dni. Odpowiedzi ocenia się w 5-punktowej skali Likerta (1 –

Zdecydowanie się nie zgadzam; 2 – Nie zgadzam się; 3 – Neutralny; 4 – Zgadzam się; 5 – Zdecydowanie się zgadzam). Czas wypełnienia: 10-15 minut.

Kwestionariusz jest dostępny w wielu językach (również w polskim) i może być stosowany zarówno w badaniach komercyjnych, jak i niekomercyjnych, jednak wymaga uzyskania odpowiedniej licencji.

Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.

Poniżej podano wzór kwestionariusza FACIT-An, wraz z punktacją. Zakreśla się odpowiedź, która najlepiej odzwierciedla stan w ciągu poprzednich 7 dni.

Dobrostan Fizyczny [PWB] (Physical Well-Being) Zakres punktów: 0-28		WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO	Wykonać odwróce- nie?		
GP1	Brakuje mi energii	0	1	2	3	4	4	-	
GP2	Mam mdłości	0	1	2	3	4	4	-	
GP3	Ze względu na stan fizyczny nie mogę zaspokoić potrzeb rodziny	0	1	2	3	4	4	-	
GP4	Boli mnie	0	1	2	3	4	4	-	
GP5	Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia	0	1	2	3	4	4	-	
GP6	Czuję się chora/-y	0	1	2	3	4	4	-	
GP7	Jestem zmuszona/-y spędzać czas w łóżku	0	1	2	3	4	4	-	
Suma ocen poszczególnych pozycji: _____									
Pomnóż przez 7: _____									
Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ =Wynik podskali PWB									
Dobrostan Społeczny/Rodziny [SWB] (Social/Family Well-Being) Zakres punktów: 0-28		WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO	Wykonać odwróce- nie?		
GS1	Czuję się blisko moich przyjaciół	0	1	2	3	4	0	+	
GS2	Otrzymuję wsparcie emocjonalne od rodziny	0	1	2	3	4	0	+	
GS3	Otrzymuję wsparcie od przyjaciół	0	1	2	3	4	0	+	
GS4	Moja rodzina zaakceptowała moją chorobę	0	1	2	3	4	0	+	
GS5	Jestem zadowolony z komunikacji rodzinnej na temat mojej choroby	0	1	2	3	4	0	+	
GS6	Czuję się blisko mojego partnera (lub osoby, która jest moim głównym wsparciem)	0	1	2	3	4	0	+	
Q1	<i>Niezależnie od tego, jaki jest Twój aktualny poziom aktywności seksualnej, odpowiedz proszę na poniższe pytanie. Jeśli nie chcesz odpowiadać, zaznacz to pole i przejdź do następnej sekcji.</i>	<input type="checkbox"/>							
GS7	Jestem zadowolona/-y ze swojego życia seksualnego	0	1	2	3	4	0	+	

Suma ocen poszczególnych pozycji: _____
Pomnóż przez 6: _____
Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = Wynik podskali SWB

<u>Dobrostan Emocjonalny [EWB]</u> <i>(Emotional Well-Being)</i> Zakres punktów: 0-24		WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO	Wykonać odwróce- nie?
GE1	Czuję się smutna/-y	0	1	2	3	4	4 -
GE2	Jestem zadowolona/-y z tego, jak sobie radzę z chorobą	0	1	2	3	4	0 +
GE3	Tracę nadzieję w walce z chorobą	0	1	2	3	4	4 -
GE4	Czuję się zdenerwowana/-y	0	1	2	3	4	4 -
GE5	Martwię się o śmierć	0	1	2	3	4	4 -
GE6	Martwię się, że mój stan się pogorszy	0	1	2	3	4	4 -

Suma ocen poszczególnych pozycji: _____
Pomnóż przez 6: _____
Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = Wynik podskali EWB

<u>Dobrostan Funkcjonalny [FWB]</u> <i>(Functional Well-Being)</i> Zakres punktów: 0-28		WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO	Wykonać odwróce- nie?
GF1	Jestem zdolna/-y do pracy (w tym pracy w domu)	0	1	2	3	4	0 +
GF2	Moja praca (w tym praca w domu) daje mi satysfakcję	0	1	2	3	4	0 +
GF3	Potrafię cieszyć się życiem	0	1	2	3	4	0 +
GF4	Zaakceptowałam/-em swoją chorobę	0	1	2	3	4	0 +
GF5	Śpię dobrze	0	1	2	3	4	0 +
GF6	Czerpię przyjemność z rzeczy, które zwykle robię dla zabawy	0	1	2	3	4	0 +
GF7	Jestem obecnie zadowolona/-y z jakości mojego życia	0	1	2	3	4	0 +

Suma ocen poszczególnych pozycji: _____
Pomnóż przez 7: _____
Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = Wynik podskali FWB

<u>Podskala Anemii [AnS]</u> <i>(Additional Concerns)</i> Zakres punktów: 0-80		WCA LE NIE	BAR- DZO MAŁ O	TRO- CHĘ	SPOR O	BARDZO	Wykonać odwróce- nie?
HI7	Czuję się zmęczona/-y (<i>fatigued</i>) [codzienny brak energii, którego nie można rozwiązać samym dłuższym snem]	0	1	2	3	4	4 -
HI12	Czuję się cała/-y słabo	0	1	2	3	4	4 -
An1	Czuję się apatyczna/-y („wyprana/-y”, „ <i>washed out</i> ”)	0	1	2	3	4	4 -
An2	Czuję się zmęczona/-y (<i>tired</i>) [z powodu niedoboru wypoczynku lub snu]	0	1	2	3	4	4 -
An3	Mam problemy z rozpoczynaniem różnych rzeczy, bo jestem zmęczony (<i>tired</i>)	0	1	2	3	4	4 -

An4	Mam problemy z dokończeniem rzeczy, bo jestem zmęczony (<i>tired</i>)	0	1	2	3	4	4	-
An5	Mam energię	0	1	2	3	4	0	+
An6	Mam problemy z chodzeniem	0	1	2	3	4	4	-
An7	Jestem w stanie wykonywać swoje zwykłe czynności	0	1	2	3	4	0	+
An8	Muszę spać w ciągu dnia	0	1	2	3	4	4	-
An9	Czuję zawroty głowy (uczucie, że otoczenie wiruje)	0	1	2	3	4	4	-
An10	Mam bóle głowy	0	1	2	3	4	4	-
B1	Brakowało mi tchu	0	1	2	3	4	4	-
An11	Mam ból w klatce piersiowej	0	1	2	3	4	4	-
An12	Jestem zbyt zmęczona/-y, żeby jeść	0	1	2	3	4	4	-
BL4	Interesuje mnie seks	0	1	2	3	4	0	+
An13	Mam motywację do wykonywania moich zwykłych czynności	0	1	2	3	4	0	+
An14	Potrzebuję pomocy w wykonywaniu moich zwykłych czynności	0	1	2	3	4	4	-
An15	Jestem sfrustrowany faktem, że jestem zbyt zmęczona/-y, aby robić rzeczy, które chcę	0	1	2	3	4	4	-
An16	Muszę ograniczyć swoją aktywność społeczną, bo jestem zmęczona/-y	0	1	2	3	4	4	-
Suma ocen poszczególnych pozycji: _____								
Pomnóż przez 20: _____								
Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = Wynik podskali AnS								

- Aby obliczyć wskaźnik wyniku badania: **FACT-An Trial Outcome Index (TOI)**: sumuje się wyniki podskal PWB, FWB i AnS.

Zakres wyniku: 0-136.

FACT-An TOI = wynik PWB + wynik FWB + wynik AnS

- Aby uzyskać całkowity wynik FACT-G: **FACT-G total score**: sumuje się wyniki podskal PWB, SWB, EWB i FWB.

Zakres wyniku: 0-108.

FACT-G Total score = wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB

- Aby uzyskać całkowity wynik FACT-An: **FACT-An total score**: sumuje się wyniki podskal PWB, SWB, EWB i AnS.

Zakres wyniku: 0-188.

FACT-An Total score: wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB + wynik AnS

Na podstawie strony internetowej <https://www.facit.org/measures/fact-an> i publikacji *Cella 1997*.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

16.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nieotrzymujących leczenia ESA

- Mukherjee 2024** Mukherjee S, Brown-Bickerstaff C, Falkenstein A, Makinde AY, Bland E, Laney J, Garretson M, Huggar D, McBride A. Treatment patterns and outcomes with luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective US cohort analysis. *Hemisphere* 2024; 8(1):e38. DOI:10.1002/hem3.38
- Platzbecker 2023** Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcarcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Shetty JK, Hayati S, Vodala S, Prebet T, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Garcia-Manero G. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 402(10399):373-385. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00874-7
- Della Porta 2024** Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcárcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Pilot R, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Lai Y, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Platzbecker U. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2024;11(9):e646-e658. doi:10.1016/S2352-3026(24)00203-5
- Garcia-Manero 2023 (doniesienie konferencyjne)** Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, Zeidan AM, Fenaux P, Komrokji RS, Shortt J, Valcarcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin C-C, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Della Porta MG. Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Patients (Pts) with Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS): Full Analysis of the COMMANDS Trial. *Blood* 2023; 142:193. DOI:10.1182/blood-2023-178596
- Garcia-Manero 2024 (doniesienie konferencyjne)** Garcia-Manero G, Della Porta MG, Santini V, et al. Multilineage and safety results from the COMMANDS trial in RBC-TD, erythropoiesis-stimulating agent-naive patients with very low-, low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes. Presented at: 2024 EHA Congress; June 13-16, 2024; Madrid, Spain. Abstract P780
- Komrokji 2023 (doniesienie konferencyjne)** Komrokji RS, Platzbecker U, Porta MD, Santini V, Garcia-Manero G, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Hughes C, Valcárcel D, Fenaux P, Shortt J. Reduction of Transfusion Burden (TB), Hemoglobin Increase, and Dose Titration in the COMMANDS Study of Luspatercept Versus Epoetin Alfa (EA) in Erythropoietin-Stimulating Agent (ESA)-Naive Patients With Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS). *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2023; 23:S358-S359. DOI:10.1016/S2152-2650(23)01174-6
- Oliva 2023 (doniesienie konferencyjne)** Oliva EN, Platzbecker U, Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Fenaux P, Shortt J, Komrokji RS, Pelligra C, Guo S, Lord-Bessen J, Xiao H, Yucel A, Miteva D, Rose S, Kreitz S, Sekeres MA, Zeidan AM. Patient-Reported Outcomes (PRO) of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive, Transfusion-Dependent (TD), Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS): Results from the Phase 3 COMMANDS Study. *Blood* 2023; 142:4596. DOI:10.1182/blood-2023-174660
- Santini 2024 (doniesienie konferencyjne)** Santini V, Zeidan AM, Platzbecker U et al. Clinical benefit of luspatercept treatment (tx) in transfusion-dependent (TD), erythropoiesis-stimulating agent (ESA)-naive patients (pts) with very low-, low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) in the COMMANDS trial. Presented at: 2024 EHA Congress; June 13-16, 2024; Madrid, Spain. Abstract P785

EPAR 2024 EMA/112157/2024. Assessment report – Reblozyl. Procedure No. EMEA/H/C/004444/II/0021.

Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 22 lipca 2024 r.

Badania dla luspaterceptu, oceniające kohortę obejmującą pacjentów z RS-, z uwzględnieniem pacjentów po niepowodzeniu leczenia ESA

Platzbecker 2017 Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, Radsak M, Wolff T, Zhang X, Laadem A, Sherman ML, Attie KM, Giagounidis A. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol* 2017; 18(10):1338-1347. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30615-0

Platzbecker 2022 Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, Wolff T, Chromik J, Sockel K, Oelschlägel U, Haase D, Illmer T, Al-Ali HK, Silling G, Reynolds JG, Zhang X, Attie KM, Shetty JK, Giagounidis A. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(33):3800-3807. DOI:10.1200/JCO.21.02476

Patel 2023 (doniesienie konferencyjne) Patel K, Hanna KS, Zanardo E, McBride A, Barghout V, Song R, Huynh L, Tang D, Yenikomshian M, Andritsos LA. Real-World Impact of Luspatercept on Patients with Myelodysplastic Syndromes Requiring Red Blood Cell Transfusions and with Prior Exposure to Erythropoietin-Stimulating Agents: A United States Healthcare Claims Database Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):916. doi:10.1182/blood-2023-173364

Badania wykorzystane w analizie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

Ak 2022 Ak MA, Sahip B, Geduk A, Ucar MA, Kale H, Hacibekiroglu T, Polat MG, Kalpakci Y, Bolaman AZ, Guvenc B, Ertop S. The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022; 38(2):299-308. DOI:10.1007/s12288-021-01458-1

Ak 2023 Aslaner Ak M, Gedük A, Acar İH, Polat MG, Sunu C, Bolaman AZ, Hacibekiroğlu T, Güvenc B, Ertop Ş. Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data. *Turk J Haematol* 2023; 40(2):92-100. DOI:10.4274/tjh.galenos.2023.2022.0437

Duong 2015 Duong VH, Baer MR, Hendrick F, Weiss SR, Sato M, Zeidan AM, Gore SD, Davidoff AJ. Variations in erythropoiesis-stimulating agent administration in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes impact response. *Leuk Res* 2015; 39(6):586-591. DOI:10.1016/j.leukres.2015.03.013

Fenaux 2018 Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, Gercheva-Kyuchukova L, Anagnostopoulos A, Oliva EN, Symeonidis A, Berger MH, Götze KS, Potamianou A, Haralampiev H, Wapenaar R, Milionis I, Platzbecker U. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018; 32(12):2648-2658. DOI:10.1038/s41375-018-0118-9

Ferrini 1998 Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, Barosi G, Guarnone R, Piva N, Musto P, Balleari E. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103(4):1070-1074. DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.01085.x

Platzbecker 2017a Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, Slama B, Badre S, Gasal E, Mehta B, Franklin J. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017; 31(9):1944-1950. DOI:10.1038/leu.2017.192

16.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Farrukh F, Chetram D, Al-Kali A, Foran J, Patnaik M, Badar T, Begna K, Hook C, Hogan W, McCullough KB, Mangaonkar A, He R, Gangat N, Teferi A. Real-world experience with luspatercept and predictors of response in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Am J Hematol* 2022; 97(6):E210-E214. DOI:10.1002/ajh.26533

Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Giai V, Vyas P, Bowen D, Selleslag D, DeZern AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Adès L, Verma A, Savona MR, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Dunshee DR, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS, List AF. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020; 382(2):140-151. DOI:10.1056/NEJMoa1908892

Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Ilhan O, Sekeres MA, Zeidan AM, Ito R, Zhang J, Rampersad A, Sinsimer D, Backstrom JT, Platzbecker U, Komrokji RS. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood* 2022; 139(4):624-629. DOI:10.1182/blood.2021012589

Germing U, Fenaux P, Platzbecker U, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Yucel A, Tang D, Fabre S, Zhang G, Zoffoli R, Ha X, Miteva D, Hughes C, Komrokji RS, Zeidan AM, Garcia-Manero G. Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. *Ann Hematol* 2023; 102(2):311-321. DOI:10.1007/s00277-022-05071-8

Khan S, Alam ST, Ramos RT, Mbue JE, Apostolidou E, Rivero GA, Yellapragada SV. Luspatercept in Low-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Real-World Single Institution Case Series. *Clin Hematol Int* 2022; 4(4):148-151. DOI:10.1007/s44228-022-00016-4

Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, Zeidan AM, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Jurcic JG, Greenberg PL, Sekeres MA, DeZern AE, Savona MR, Shetty JK, Ito R, Zhang G, Ha X, Backstrom JT, Verma A. Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Leukemia* 2022; 36(5):1432-1435. DOI:10.1038/s41375-022-01521-4

Lanino L, Restuccia F, Perego A, Ubezio M, Fattizzo B, Riva M, Consagra A, Musto P, Cilloni D, Oliva EN, Palmieri R, Poloni A, Califano C, Capodanno I, Itri F, Elena C, Foza C, Pane F, Pelizzari AM, Breccia M, Di Basciano F, Crisà E, Ferrero D, Giai V, Barraco D, Vaccarino A, Griguolo D, Minetto P, Quintini M, Paolini S, Sanpaolo G, Sessa M, Bocchia M, Di Renzo N, Diral E, Leuzzi L, Genua A, Guarini A, Molteni A, Nicolino B, Occhini U, Rivoli G, Bono R, Calvisi A, Castelli A, Di Bona E, Di Veroli A, Ferrara F, Fianchi L, Galimberti S, Grimaldi D, Marchetti M, Norata M, Frigeni M, Sancetta R, Selleri C, Tanasi I, Tosi P, Turrini M, Giordano L, Finelli C, Pasini P, Naldi I, Santini V, Della Porta MG. Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Am J Hematol* 2023; 98(8):E204-E208. DOI:10.1002/ajh.26960

Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Sekeres MA, Komrokji RS, Shetty JK, Tang D, Guo S, Liao W, Zhang G, Ha X, Ito R, Lord-Bessen J, Backstrom JT, Fenaux P. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. *J Clin Med* 2021; 11(1). DOI:10.3390/jcm11010027

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, 95% analizowanych pacjentów otrzymywało przed zastosowaniem luspaterceptu preparaty ESA i nie przedstawiono osobno wyników dla pacjentów nie otrzymujących wcześniej takiego leczenia

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

Nieodpowiedni rodzaj badania - trzy osobne opisy przypadków chorych otrzymujących luspatercept; opisy przypadków nie były uwzględniane w niniejszej analizie

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne dla luspaterceptu, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, wśród pacjentów opornych na leczenie ESA lub nie mogących otrzymać takiego leczenia; nie przedstawiono wyników dla pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia ESA

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

Platzbecker U, Santini V, Komrokji RS, Zeidan AM, Garcia-Manero G, Buckstein R, Miteva D, Keeperman K, Holot N, Nadal JA, Lai Y, Vodala S, Rosettani B, Giuseppi AC, Yucel A, Fenau P. Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Leukemia* 2023; 37(11):2314-2318. DOI:10.1038/s41375-023-02031-7

Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Sekeres MA, Fenau P, DeZern AE, Greenberg PL, Savona MR, Jurcic JG, Verma AK, Mufti GJ, Buckstein R, Santini V, Shetty JK, Ito R, Zhang J, Zhang G, Ha X, Backstrom JT, Komrokji RS. Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood* 2022; 140(20):2170-2174. DOI:10.1182/blood.2022016171

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dla luspaterceptu prowadzone w populacji chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie ESA, lub nie mogący otrzymać takiego leczenia. Znaczna większość pacjentów w badaniu otrzymywała wcześniejsze leczenie ESA (218/229, 95%), i nie przedstawiono wyników dla osób nie stosujących wcześniej tego rodzaju terapii (badanie rejestracyjne MEDALIST)

16.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Do przeglądu nie włączono żadnych przeglądów systematycznych. Ponadto w rozdziale dotyczącym możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z darbepoetyną uwzględniono następujące opracowania wtórne.

Park 2019

Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, Fenau P. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol* 2019; 184(2):134-160. DOI:10.1111/bjh.15707

16.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Chan O, Komrokji RS. Luspatercept in the treatment of lower-risk myelodysplastic syndromes. *Future Oncol* 2021; 17(12):1473-1481. DOI:10.2217/fon-2020-1093

Delgado J, Voltz C, Stain M, Balkowiec-Iskra E, Mueller B, Wernsperger J, Malinowska I, Gisselbrecht C, Enzmann H, Pignatti F. The European Medicines Agency Review of Luspatercept for the Treatment of Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Caused by Low-risk Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts or Beta-thalassemia. *Hemasphere* 2021; 5(8):e616. DOI:10.1097/HS9.0000000000000616

Feld J, Navada SC, Silverman LR. Myelo-deception: Luspatercept & TGF-Beta ligand traps in myeloid diseases & anemia. *Leuk Res* 2020; 97:106430. DOI:10.1016/j.leukres.2020.106430

Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood* 2019; 133(8):790-794. DOI:10.1182/blood-2018-11-876888

Hatzimichael E, Timotheatou D, Koumpis E, Benetatos L, Makis A. Luspatercept: A New Tool for the Treatment of Anemia Related to β -Thalassemia, Myelodysplastic Syndromes and Primary Myelofibrosis. *Diseases* 2022; 10(4). DOI:10.3390/diseases10040085

Kang C, Syed YY. Luspatercept: A Review in Transfusion-Dependent Anaemia due to Myelodysplastic Syndromes or β -Thalassaemia. *Drugs* 2021; 81(8):945-952. DOI:10.1007/s40265-021-01527-9

Komrokji RS. Luspatercept in Myelodysplastic Syndromes: Who and When?. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020; 34(2):393-400. DOI:10.1016/j.hoc.2019.10.004

Molica M, Rossi M. Luspatercept in low-risk myelodysplastic syndromes: a paradigm shift in treatment strategies. *Expert Opin Biol Ther* 2024; 1-9. DOI:10.1080/14712598.2024.2336086

Schulz F, Nachtkamp K, Kasprzak A, Gattermann N, Haas R, Germing U. Luspatercept as a therapy for myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Expert Rev Hematol* 2021; 14(6):509-516. DOI:10.1080/147474086.2021.1947791

Tinsley-Vance SM, Davis M, Ajayi O. Role of Luspatercept in the Management of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *J Adv Pract Oncol* 2023; 14(1):82-87. DOI:10.6004/jadpro.2023.14.1.8

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opis luspaterceptu w leczeniu LR-MDS (opracowanie wtórne podsumowujące badania nad luspaterceptem prowadzone wśród pacjentów z MDS o niskim ryzyku; w ramach oceny trwających badań przytoczono informacje o próbie COMMANDS)

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opracowanie agencji EMA odnośnie zastosowania luspaterceptu w leczeniu chorych z niedokrwistością w przebiegu MDS; przegląd informacji; w opracowaniu przedstawiono wyniki dwóch badań RCT, spośród których żadne nie kwalifikowało się do włączenia do analizy w raporcie w ramach oceny badań pierwotnych (w opracowaniu nie przedstawiono informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w populacji chorych z MDS, wcześniej nie otrzymujących preparatów ESA, wymagających przetoczeń)

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opracowanie wtórne ogólnie opisujące leki z grupy substancji wychwytyjących ligandy receptora dla czynnika wzrostu TGF-beta (w tym luspaterceptu, stanowiącego pierwszą od ponad dziesięciu lat nową metodę leczenia MDS zatwierdzoną przez FDA)

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opis aktualnego leczenia niedokrwistości po niepowodzeniu EPO lub darbepoetyny w przebiegu MDS; rola luspaterceptu i sotaterceptu w LR-MDS

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opis luspaterceptu (wcześniej znany jako ACE-536), nowego leku stosowanego w leczeniu niedokrwistości związanej z β -talasemią, zespołami mielodysplastycznymi (MDS) i pierwotnym zwłóknieniem szpiku (PMF)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący badania dla luspaterceptu, w populacji chorych z niedokrwistością zależną od przetoczeń w przebiegu MDS lub β -talasemii, ale w ramach przeglądu nie odnaleziono żadnego badania prowadzonego w populacji chorych z MDS, którzy nie otrzymywali wcześniej ESA

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opracowanie wtórne dotyczące podsumowania zastosowania luspaterceptu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi; badanie COMMANDS zostało zidentyfikowane w ramach tego opracowania jedynie jako badanie w toku

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opracowanie wtórne dotyczące podsumowania zastosowania luspaterceptu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi; opracowanie wtórne podsumowujące badania nad luspaterceptem prowadzone wśród pacjentów z MDS o niskim ryzyku; w ramach oceny trwających badań przytoczono informacje o próbie COMMANDS

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opracowanie wtórne dotyczące podsumowania zastosowania luspaterceptu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi; badanie COMMANDS zostało zidentyfikowane w ramach tego opracowania jedynie jako badanie w toku

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); opracowanie wtórne opisujące rolę luspaterceptu w terapii LR-MDS

Xu K, Hansen E. Novel agents for myelodysplastic syndromes. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(8):1982-1992. DOI:10.1177/10781552211037993

Brak znamion przeglądu systematycznego (w publikacji w ogóle nie wspomniano, że opracowanie stanowi przegląd systematyczny, nie podano również żadnych informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego); w publikacji podano informację, że informacje uzyskano z wytycznych NCCN przy użyciu filtrów i słów kluczowych z bazy czasopism naukowych PubMed; opis nowych leków stosowanych w terapii MDS, w ramach opisu luspaterceptu przedstawiono dwa badania pierwotne (PACE-MDS i, MEDALIST), które nie spełniają kryteriów włączenia przyjętych w raporcie, przeglądali PubMed, ale w sumie nie napisali że systematyczny

16.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 23 września 2024 roku.

Tabela 100. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"myelodysplastic syndromes"[mh] OR "myelodysplastic syndromes"[all] OR "myelodysplastic syndrome"[all]	31403
2	"luspatercept"[nm] OR "luspatercept"[all]	229
3	#1 AND #2	124
4	"darbepoetin alfa"[mh] OR darbepoetin[all]	1646
5	"epoetin alfa"[mh] OR epoetin[all]	3406
6	#1 AND #4	78
7	#1 AND #5	77
8	#6 OR #7	125
9	#3 OR #8	246

Tabela 101. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('myelodysplastic syndromes'/exp OR 'myelodysplastic syndrome'/exp) AND [embase]/lim	55105
2	'luspatercept'/exp AND [embase]/lim	805
3	#1 AND #2	433
4	darbepoetin AND [embase]/lim	2303
5	epoetin AND [embase]/lim	3833
6	#1 AND #4	161
7	#1 AND #5	202
8	#6 OR #7	293
9	#3 OR #8	690

Tabela 102. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "myelodysplastic syndromes"] OR "myelodysplastic syndromes" OR "myelodysplastic syndrome"	2964
2	luspatercept	171
3	#1 AND #2	107

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	[mh "darbepoetin alfa"] OR darbepoetin	948
5	[mh "epoetin alfa"] OR epoetin	1769
6	#1 AND #4	39
7	#1 AND #5	75
8	#6 OR #7	95
9	#3 OR #8	176

16.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.8.1 Badanie COMMANDS

Tabela 103. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *COMMANDS*.

COMMANDS (NCT03682536, publikacja Platzbecker 2023, dokument EPAR 2024)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie RCT fazy III		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	142 (w 26 krajach)	Sponsor	Celgene
Okres obserwacji	24 tygodnie (do 48 tygodni dla dodatkowych wariantów oceny)		
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> Wielkość próby wynosząca około 350 pacjentów (175 w ramieniu luspaterceptu i 175 w ramieniu epo-etyny alfa) została obliczona tak, aby zapewnić 90% moc wykrycia różnicy 16 punktów procentowych w odsetkach pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy pomiędzy analizowanymi ramionami (zakładając odsetki tych odpowiedzi na poziomie 36% dla luspaterceptu i 20% dla EPO). 		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Zaplanowano dwie analizy interim – jedną dla oceny nie mniejszej skuteczności, drugą dla wyższości, po uzyskaniu danych odpowiednio od 30% i 85% pacjentów dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Wykorzystano funkcję Lan-DeMets (metoda O’Brien-Fleminga) do obliczenia granic nie mniejszej istotności i wyższości, oraz do kontroli jednostronnego błędu I rodzaju na poziomie 0,025 w analizach interim. Punkty końcowe analizowane w 48 tygodniowym okresie obserwacji oceniano u pacjentów z dostępnymi danymi. Wykorzystano sekwencyjną metodę <i>gatekeeping</i> do kontroli błędu I rodzaju dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, testując w kolejności: odpowiedź HI-E, niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie, niezależność od przetoczeń ≥ 12 tygodni. Pozostałe punkty drugorzędowe analizowano bez kontroli błędu I rodzaju. W celu weryfikacji wyników dla głównego punktu końcowego i odpowiedzi HI-E wykonano dodatkowe analizy wrażliwości. 		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez co najmniej 12 tygodni, ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24 <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> kluczowe analizowane w tygodniach 1-24: <ul style="list-style-type: none"> niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E, ang. <i>haematological improvement-erythroid response</i>) utrzymująca się ≥ 8 tygodni wg kryteriów IWG (<i>International Working Group</i>) z 2006 roku dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> niezależność od przetoczeń ≥ 8 tygodni czas do uzyskania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni obciążenie przetoczeniami w tygodniach 1-24 czas do pierwszej przetoczeń niezależność od przetoczeń ≥ 24 tygodni w tygodniach 1-48 czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E trwającej ≥ 8 tygodni średnia zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach 		

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

COMMANDS (NCT03682536, publikacja Platzbecker 2023, dokument EPAR 2024)

- transformacja w AML
- ocena jakości życia
- bezpieczeństwo
- punkty końcowe definiowane „ad-hoc”:
 - czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni ze wzrostem Hb $\geq 1,5$ g/dl
 - redukcja $\geq 50\%$ obciążenia przetoczeniami przez ≥ 12 i ≥ 24 tygodni w całej fazie leczenia
 - analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniach ekspozycji na oceniane leki

Interwencja i komparatory

- Luspatercept (LUS)
 - Luspatercept podawany podskórnie
 - Dawka początkowa 1,00 mg/kg masy ciała, mogła być zwiększana do 1,33 mg/kg masy ciała a następnie maksymalnie do 1,75 mg/kg masy ciała
 - Podanie co 3 tygodnie
- Epoetyna alfa (EPO)
 - Epoetyna alfa podawana podskórnie
 - Dawka początkowa 450 IU/kg masy ciała, mogła być zwiększana do 787,5 IU/kg masy ciała a następnie maksymalnie do 1050 IU/kg masy ciała (całkowita dopuszczalna dawka wynosiła 80000 IU)
 - Podanie co 1 tydzień

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18 lat lub więcej w momencie podpisywania formularza świadomej zgody ▪ Zdiagnozowany nowotwór mielodysplastyczny (MDS) według klasyfikacji WHO 2016 ▪ Klasyfikacja według kryteriów <i>Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)</i> jako choroba o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku ▪ Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym ▪ Endogenny poziom erytropoetyny (EPO) w surowicy < 500 U/l ▪ Konieczność otrzymywania przetoczeń czerwonych krwinek (RBC): 2-6 jednostek skoncentrowanych krwinek czerwonych [pRBC] na 8 tygodni, przez minimum 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją, przy czym kwalifikowani pacjenci musieli mieć przetoczenie w związku z niskim poziomem hemoglobiny (≤ 9 g/dl z objawami niedokrwistości lub ≤ 7 g/dl bez dodatkowych objawów) – przetoczenia w innych przypadkach nie były kwalifikowane ▪ Poziom hemoglobiny $< 11,0$ g/dl po ostatniej przetoczeń RBC przed randomizacją ▪ Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 ▪ Abstynencja seksualna lub stosownie odpowiednich metod antykoncepcji w przypadku pacjentów z potencjałem rozrodczym, niezależnie od płci
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (ESA, ang. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i>): pacjent nie mógł otrzymywać wcześniej więcej niż 2 dawki epoetyny alfa, z ostaną dawką ≥ 8 tygodni przed randomizacją ▪ Czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) lub granulocytów-makrofagów (GM-CSF) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją (chyba że podawane w leczeniu gorączki neutropenicznej) ▪ Leki modyfikujące przebieg choroby (np. lenalidomid) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących takie leczenie przez maksymalnie 1 tydzień, ≥ 8 tygodni przed randomizacją, według decyzji badacza) ▪ Stosowanie leków hipometylujących oraz luspaterceptu ▪ Immunosupresyjna terapia MDS lub przeszczep komórek krwiotwórczych ▪ Leczenie następującymi lekami w ciągu 8 tygodni przed randomizacją:

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

COMMANDS (NCT03682536, publikacja Platzbecker 2023, dokument EPAR 2024)

- wszelkie leczenie onkologiczne, takie jak chemioterapia
- kortykosteroidy ogólnoustrojowe, chyba że pacjent był na stabilnej lub malejącej dawce przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją ze względu na inne schorzenia medyczne niż MDS.
- leki wiążące żelazo, chyba że pacjent był na stabilnej lub malejącej dawce przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją
- inne czynniki wzrostu erytrocytów (np. interleukina-3)
- androgeny, chyba że stosowane w leczeniu hipogonadyzmu
- hydroksymocznik.
- retinoidy doustne (z wyjątkiem retinoidów miejscowych)
- trójtlenek arsenu
- interferon i interleukiny.
- leki lub urządzenia medyczne na etapie badań eksperymentalnych, lub zatwierdzone terapie oceniane w nowych wskazaniach (jeśli 5-krotność okresu półtrwania stosowanego uprzednio leku eksperymentalnego przekraczała 8 tygodni, czas wykluczenia powinien być przedłużony do 5-krotnej wartości okresu półtrwania tego leku)
- MDS związane z delecją chromosomu 5q lub nieklasyfikowalny MDS
- Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPN) według klasyfikacji WHO z 2016 roku oraz nieklasyfikowalne MDS/MPN
- Atypowa przewlekła białaczka szpikowa (aCML), ostra białaczka szpikowa (AML), młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (JMML), BCR-ABL12,
- Wtórne postacie MDS
- Niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego
- Autoimmunologiczna lub dziedziczna niedokrwistość hemolityczna
- Klinicznie istotne schorzenia krwotoczne lub sekwestracje
- Niedoczynność tarczycy
- Niedobór żelaza (ferrytyna w surowicy <100 µg/l)
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Nieprawidłowości laboratoryjne:
 - Liczba bezwzględna neutrofilii <500/µl
 - Liczba płytek krwi <50 000/µl
 - Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <40 ml/min/1,73 m²
 - Zbyt wysokie parametry wątrobowe (AST, ALT, ALA) ≥3 × GGN
 - Zbyt wysoka bilirubina całkowita ≥2 × GGN (wyższe wartości mogły być akceptowalne i nie stanowić kryterium wykluczenia w przypadku, gdy wysokie stężenie bilirubiny mogło wynikać z nieefektywnej erytropoezy, lub z obecności zespołu Gilberta)
- Inne nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkami: podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy rak skóry, rak szyjki macicy *in situ*, rak piersi *in situ*, lub sporadyczne histologiczne wskazania raka prostaty [wskazujące na stopień choroby T1a lub T1b wg klasyfikacji TNM])
- Duże zabiegi chirurgiczne w ciągu 8 tygodni przed randomizacją
- W wywiadzie przypadki: udaru mózgu, zdarzeń zatorowych lub krwotocznych w mózgu, przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej lub tętniczej w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Nowo występujące napady padaczkowe lub źle kontrolowana padaczka w ciągu 12 tygodni przed randomizacją
- Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze
- Zakażenie wirusem HIV lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C

COMMANDS (NCT03682536, publikacja Platzbecker 2023, dokument EPAR 2024)

- Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne w wywiadzie, lub nadwrażliwość na rekombinowane białka lub którykolwiek składnik stosowanych preparatów
- Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA) lub obecność przeciwciał przeciw EPO
- Schorzenia kardiologiczne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie: zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, ostra niezrównoważona niewydolność serca lub niewydolność stopnia III-IV wg kryteriów NYHA, niekontrolowana arytmia sercowa (w ocenie badacza)
- Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) <35% w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Cięża lub karmienie piersią
- Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w ciągu 4 tygodni przed skyrningiem (dopuszczono wyleczonych całkowicie pacjentów, bez komplikacji po chorobie); wykluczono również pacjentów szczepionych żywą szczepionką przeciw COVID-19 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją
- Istotne schorzenia współistniejące, nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, schorzenia psychiczne, które mogły utrudniać udział pacjenta w badaniu, ograniczać jego bezpieczeństwo, lub ograniczać możliwość prowadzenia oceny oraz interpretacji jej wyników
- Przeciwwskazania do udziału w badaniu wynikające z lokalnych przepisów

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Status RS+, n/N (%)	Zmutowany gen SF3B1, n/N (%)	Stężenie hemoglobiny przed przetoczeniem, mediana (IQR) [g/dl]	Stężenie erytropoetyny w osoczu, mediana (IQR) [U/l]
LUS (N = 178)	74 (68; 80)	130/178 (73,0%)	111/176 (63,1%)	7,8 (7; 8)	230 (155; 304)
EPO (N = 178)	75 (69; 80)	128/177 (72,3%)	99/171 (57,9%)	7,8 (7; 8)	235 (140; 324)
Ogółem (N = 356)	74 (69; 80)	258/355 (72,7%)	210/347 (60,5%)	7,8 (7; 8)	232 (144; 310)

Wyjściowe różnice między grupami

Analizowane grupy pacjentów były dobrze zbalansowane

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności w ramach analizy interim	Populacja oceny bezpieczeństwa
LUS	679	178	147/178 (82,6%)	178/178 (100%)
EPO		178	154/178 (86,5%)	176/178 (98,9%)

Wyniki
Analiza skuteczności

- **RBC-TI ≥ 12 tyg. i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24 (główny punkt końcowy):** 86/147 (58,5%) vs 48/154 (31,2%), RD = 26,6 (95% CI: 15,8; 37,4), $p < 0,0001$; OR = 3,1 (95% CI: 1,9; 5,0)
- **RBC-TI ≥ 12 tyg.:** 98/147 (66,7%) vs 71/154 (46,1%), RD = 19,1 (95% CI: 8,6; 29,6), $p = 0,0002$, OR = 2,4 (95% CI: 1,5; 4,0)
- **RBC-TI przez 24 tyg.:** 70/147 (47,6%) vs 45/154 (29,2%), RD = 17,0 (6,7; 27,2), $p = 0,0006$, OR = 2,3 (1,4; 3,8)
- **RBC-TI ≥ 24 tyg. w tyg. 1-48:** 74/128 (57,8%) vs 47/136 (34,6%), RD = 21,8 (10,9; 32,8), $p < 0,0001$
- **RBC-TI ≥ 8 tyg.:** 115/147 (78,2%) vs 97/154 (63,0%), RD = 13,6 (4,0; 23,2), $p = 0,0027$
- **Czas do RBC-TI ≥ 12 tyg.:** średnia 6,9 (SD: 15,6) vs 8,8 (SD: 15,6) dni
- **Czas trwania RBC-TI ≥ 12 tyg. i hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24 (główny punkt końcowy):** mediana 75 (95% CI: 47; 96) vs 64 (95% CI: 35; 75) tygodni
- **Czas do uzyskania RBC-TI ≥ 12 tyg.:** średnia 6,9 (SD: 15,6) vs 8,8 (SD: 15,6) dni
- **Czas trwania RBC-TI ≥ 12 tyg.:** mediana 126,6 (95% CI: 108,3; NO) vs 77,0 (95% CI: 39,0; NO) tygodni, HR = 0,456 (95% CI: 0,260; 0,798)

COMMANDS (NCT03682536, publikacja Platzbecker 2023, dokument EPAR 2024)

- **Czas do pierwszego przetoczenia:** mediana 168 (95% CI: 64; 323) vs 42 (95% CI: 22; 55), HR = 0,557 (95% CI: 0,415; 0,747), $p < 0,0001$
- **Odpowiedź HI-E trwająca ≥ 8 tyg.:** 109/147 (74,2%) vs 79/154 (51,3%), RD = 22,3 (95% CI: 11,8; 32,8), $p < 0,0001$, OR = 2,8 (95% CI: 1,7; 4,6)
- **Czas do uzyskania odpowiedzi HI-E trwającej ≥ 8 tyg.:** średnia 17,10 (SD: 29,30) vs 27,00 (SD: 33,90)
- **Średnie obciążenie przetoczeniami [jednostki]:** średnia 3,90 (SD: 6,00) vs 5,40 (SD: 6,50)
- **Zmniejszenie jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 12 tyg.:** 120/147 (81,6%) vs 101/154 (65,6%), RD = 14,5 (95% CI: 4,9; 24,2), $p = 0,0016$
- **Zmniejszenie jednostek przetoczenia o $\geq 50\%$ w ciągu ≥ 24 tyg.:** 109/147 (74,2%) vs 73/154 (47,4%), RD = 25,4 (95% CI: 15,1; 35,8), $p < 0,0001$
- **Zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach [g/dl]:** średnia 2,00 (SD: 1,10) vs 1,40 (SD: 1,20)
- **Ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej:** 4/178 (2,3%, 95% CI: 0,66; 4,70) vs 5/178 (2,8%, 95% CI: 0,96; 5,55), częstość: 1,76/100 osobo-lat vs 2,31/100 osobo-lat, HR = 0,821 (0,214; 3,147), $p = 0,77$
- **Odpowiedź neutrofilowa HI-N (EPAR 2024):** 5/15 (33,3%; 95% CI: 11,8%; 61,6%) vs 4/16 (25,0%; 95% CI: 7,3%; 52,4%)
- **Odpowiedź płytkowa HI-P (EPAR 2024):** 11/26 (42,3%; 95% CI: 23,4%; 63,1%) vs 6/20 (30,0%; 95% CI: 11,9%; 54,3%)
- **Zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30 (EPAR 2024):** średnia 3,1 vs 1,1 (N = 78 vs N = 45)
- **Zmiany wyniku oceny kwestionariusza FACT-An (EPAR 2024):** średnia (SD) 2,00 (10,62) vs 3,12 (11,76) dla objawów niedokrwistości oraz 1,55 (8,00) vs 2,21 (9,24) dla oceny zmęczenia (N = 79 vs N = 49)
- **Zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza QUALMS-P (EPAR 2024):** średnia 2,7 vs -3,2

Analiza bezpieczeństwa (LUS vs EPO)

- Pacjenci z ≥ 1 TEAE: 164/178 (92,1%) vs 150/176 (85,2%)
- Pacjenci z ≥ 1 TEAE prawdopodobnie związanym z leczeniem: 54/178 (30,3%) vs 31/176 (17,6%)
- Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs): 68/178 (38,2%) vs 60/176 (34,1%)
- Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 3 lub 4: 97/178 (54,5%) vs 75/176 (42,6%)
- Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia: 8/178 (4,5%) vs 4/176 (2,3%)
- Całkowita liczba zgonów: 32/178 (18,0%) vs 32/176 (18,2%)
- Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia (TEAEs):
 - **Zmęczenie:** 26/178 (14,6%) vs 12/176 (6,8%), **w stopniu 3-4:** 1/178 (0,6%) vs 1/176 (0,6%)
 - **Obrzęk obwodowy:** 23/178 (12,9%) vs 12/176 (6,8%), **w stopniu 3-4:** 0/178 (0,0%) vs 0/176 (0,0%)
 - **Astenia:** 22/178 (12,4%) vs 25/176 (14,2%), **w stopniu 3-4:** 0/178 (0,0%) vs 1/176 (0,6%)
 - **COVID-19:** 19/178 (10,7%) vs 17/176 (9,7%), **w stopniu 3-4:** 6/178 (3,4%) vs 2/176 (1,1%)
 - **Biegunka:** 26/178 (14,6%) vs 20/176 (11,4%), **w stopniu 3-4:** 2/178 (1,1%) vs 1/176 (0,6%)
 - **Nudności:** 21/178 (11,8%) vs 13/176 (7,4%), **w stopniu 3-4:** 0/178 (0,0%) vs 0/176 (0,0%)
 - **Duszności:** 21/178 (11,8%) vs 13/176 (7,4%), **w stopniu 3-4:** 7/178 (3,9%) vs 2/176 (1,1%)
 - **Nadciśnienie tętnicze:** 23/178 (12,9%) vs 12/176 (6,8%), **w stopniu 3-4:** 15/178 (8,4%) vs 8/176 (4,6%)
 - **Niedokrwistość:** 17/178 (9,6%) vs 17/176 (9,7%), **w stopniu 3-4:** 13/178 (7,3%) vs 12/176 (6,8%)

Uwagi

- W ramach badania zaplanowano dwie analizy interim – pierwszą w celu wykazania nie mniejszej skuteczności luspaterceptu wobec epoetyny, i drugą w celu oceny wyższości luspaterceptu. W publikacji Platzbecker 2023 przedstawiono wyniki drugiej zaplanowanej analizy interim (po uzyskaniu około 85% zdarzeń dla głównego punktu końcowego), z odcięciem danych 31 sierpnia 2022 roku
- W opracowaniu EPAR 2024, prezentującym publiczny raport oceny luspaterceptu w ramach agencji EMA, przedstawiono wyniki badania COMMANDS z późniejszego okresu obserwacji (31 marca 2023 roku), dla większej populacji chorych (363, 182 vs 181), prezentując również dodatkowe wyniki nie raportowane w publikacji Platzbecker 2023 (np. wyniki oceny jakości życia)
- Badanie było prowadzone bez zaślepienia, przy czym zespoły analizujące zagregowane dane podlegały zaślepieniu

16.8.2 Badanie Mukherjee 2024

Tabela 104. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Mukherjee 2024.

Mukherjee 2024 (publikacja Mukherjee 2024, doniesienie konferencyjne Mukherjee 2024)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Bristol Myers Squibb
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 4,1 mies. (zakres: 2,1-13,4) (dane dla podgrupy nieleczonej ESA)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono szacowania wymaganej wielkości próby.		
Analiza statystyczna	Wykorzystano statystyki opisowe. Zmiennie ciągłe przedstawiano jako miary tendencji centralnej (średnia, mediana) i miary zmienności (odchylenie standardowe, rozstęp międzykwartyłowy), a zmiennie kategorialne jako liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem. Czas trwania leczenia wraz z 95% przedziałem ufności oszacowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osiągnięcie lub utrzymanie niezależności od przetoczeń, trwającej ≥ 8 tygodni, podczas pierwszych 24 tygodni leczenia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osiągnięcie odpowiedzi erytroidalnej (mHI-E, z ang. <i>modified hematologic improvement-erythroid</i>) definiowanej jako zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz i/lub KKP o ≥ 4 w ≥ 8-tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym ≥ 4 zabiegi przetoczeń KKCz i/lub KKP lub zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl w ≥ 8-tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym < 4 zabiegi przetoczeń KKCz i/lub KKP. Ocenę prowadzono w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia u pacjentów wyjściowo zależnych od przetoczeń, którzy otrzymywali leczenie luspaterceptem przez ≥ 24 tygodnie Modyfikacje dawkowania luspaterceptu[^] Zmiana stężenia Hb, bezwzględnej liczby neutrofilów i liczby płytek krwi w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia (względem wartości wyjściowej)[^] 		
[^] nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w poszukiwanej podgrupie (pacjenci nieleczeni wcześniej ESA) w związku z czym nie ekstrahowano dla niego wyników.			
Interwencja i komparatory			
Interwencja: wszyscy pacjenci (100%, N=253) otrzymywali luspatercept.			
Rekomendowana dawka początkowa, zastosowana u wszystkich pacjentów, wynosiła 1 mg/kg co 3 tygodnie. W razie potrzeby, pacjenci modyfikowali dawkowanie LUS (zwiększenie lub zmniejszenie dawki, czasowe wstrzymanie leczenia), maksymalna dopuszczalna dawka to 1,75 mg/kg, podawane co 3 tygodnie.			
Badanie przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, jednak autorzy nie podali szczegółowych informacji na temat przestrzegania przez pacjentów określonych przez FDA zasad dotyczących stosowania luspaterceptu.			
Mediana czasu leczenia: 10,8 mies. (95% CI: 9,2; 13,3) (dane dla całej kohorty, N=253).			
Wcześniejsze leczenie: Nie podano ograniczeń dotyczących dopuszczalnej liczby oraz rodzaju wcześniejszych linii leczenia.			
Dane na temat wcześniejszego leczenia podano łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (N = 253):			
<ul style="list-style-type: none"> Liczba wcześniejszych linii leczenia: 0 – 1,2% pacjentów (n=3), 1 – 86,6% pacjentów (n=219), 2 – 9,5% pacjentów (n=24), 3 – 2,8% pacjentów (n=7). 			

Mukherjee 2024 (publikacja Mukherjee 2024, doniesienie konferencyjne Mukherjee 2024)

- Wcześniejsze leczenie ESA (najczęściej stosowana interwencja) otrzymało 87,0% pacjentów (n=220).
- Nie podano szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów stosujących poszczególne interwencje we wcześniejszych liniach leczenia. Do leków stosowanych wcześniej przez chorych należały: ESA oraz G-CSF/GM-CSF stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu, a także; leki hipometylujące, steroidy anaboliczne lub androgeny, oraz leki immunomodulujące.

Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane wyłącznie dla podgrupy pacjentów nieleczonych ESA: 13,0% pacjentów (N=33).

Populacja	
Kryteria włączenia[#]	<p>Do badania kwalifikowano pacjentów leczonych przez onkologów lub hematologów, zrzeszonych w Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN) spełniających poniższe kryteria[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie MDS niższego ryzyka (ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS lub ryzyko bardzo niskie, niskie lub pośrednie wg IPSS-R), potwierdzone wynikiem biopsji szpiku kostnego wykonanej 1 stycznia 2015 r. lub później, ▪ wiek ≥ 18 lat (w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem), ▪ otrzymanie ≥ 12 tygodni leczenia luspaterceptem (krótszy czas terapii był dozwolony jedynie w przypadku zgonu pacjenta w okresie < 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia), ▪ wcześniejsze leczenie, co najmniej przez ≥ 1 rok przed rozpoczęciem leczenia luspaterceptem, powinno być prowadzone przez lekarza zgłaszającego lub przez innego lekarza w tej samej placówce leczniczej
Kryteria wykluczenia[#]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie luspaterceptem w ramach badania RCT ▪ Wcześniejsze stosowanie luspaterceptu w leczeniu beta-talasemii ▪ Wcześniejsze otrzymanie dowolnego leku w terapii MDS w ramach badania RCT

kryteria dotyczą wszystkich pacjentów włączanych do badania;

[^] okres zbierania danych: 31.05-12.07.2022 r.

Charakterystyka populacji [^]	Wiek [^] , średnia (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Wcześniejsze otrzymanie ≥ 1 linii leczenia, n (%)		Wyjściowe obciążenie przetoczeniami, n (%)			
			GM-CSF	Ogółem	NTD	LTB	MTB	HTB
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, N=33	70,1 (56-83 (Mukherjee 2024))	17* (52% (Mukherjee 2024))	20 (60,6%)	30 (90,9%)	1 (3,0%)	27 (81,8%)	5 (15,2%)	0 (0,0%)

[^] wiek w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem;

Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy.
---	--------------

Przeptyw chorych	<p>Informacje podane poniżej dotyczą podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej ESA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Do analizowanej podgrupy włączono 33 pacjentów (100%) ▪ W momencie zakończenia zbierania danych, 93,9% (N=31) nadal stosowało LUS ▪ 1 (3,0%) pacjent zakończył leczenie z powodu braku poprawy hematologicznej ▪ 1 (3,0%) pacjent zakończył leczenie wg decyzji lekarza, z powodu normalizacji stężenia hemoglobiny
-------------------------	--

Wyniki**Analiza skuteczności****Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, N=33:**

- Wśród 32 pacjentów wyjściowo zależnych od przetoczeń, u 96,9% osiągnięto niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez ≥ 8 tygodni, a u 93,8%- utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni.
- U jednego pacjenta, który wyjściowo nie wymagał przetoczeń obserwowano utrzymywanie się statusu niezależności od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni.

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Mukherjee 2024 (publikacja Mukherjee 2024, doniesienie konferencyjne Mukherjee 2024)

- Wśród 6 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi erytroidalnej (mHI-E), w ciągu pierwszych 24 tygodni terapii, odpowiedź na leczenie, zgodną z przyjętą definicją odnotowano u 83,3% (5/6).

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów leczonych przez >800 onkologów lub hematologów prowadzących leczenie w szpitalach lub prywatnych praktykach, zrzeszonych w *Cardinal Health Oncology Provider Extended Network* (OPEN). Okres zbierania danych: 31.05-12.07.2022 r.
- Całkowita populację ocenianą w badaniu stanowiło 253 pacjentów z MDS, którzy wcześniej otrzymali 0 (1,2%), 1 (86,6%), 2 (9,5%) lub 3 (2,8%) linie leczenia, w tym 87,0% chorych (N=220) stosowało wcześniej ESA. Populację istotną dla niniejszej analizy stanowią wyłącznie pacjenci nieleczeni wcześniej ESA (*ESA-naive*), w związku z czym ekstrahowano dane wyłącznie dla tej podgrupy, stanowiącej 13,0% (N=33) populacji ogólnej badania.
- Wyjściowe obciążenie przetoczeniami definiowano na podstawie liczby przetoczeń (jeden zabieg przetoczenia oznaczał dowolną liczbę jednostek KKCz i/lub KKP otrzymaną w ciągu jednego dnia) i klasyfikowano do jednej z następujących kategorii: 0 przetoczeń – niezależność od przetoczeń (NTD, z ang. *non-transfusion dependent*), 1-3 – niskie obciążenie przetoczeniami (LTB, z ang. *low transfusion burden*), 4-5 – umiarkowane obciążenie przetoczeniami (MTB, z ang. *moderate transfusion burden*), ≥6 – wysokie obciążenie przetoczeniami (HTB, z ang. *high transfusion burden*).
- Obciążenie przetoczeniami w trakcie leczenia definiowano na podstawie najmniejszej liczby zabiegów przetoczeń wykonanych w ciągu dowolnych 8 kolejnych tygodni i klasyfikowano do jednej z następujących kategorii: 0 – niezależność od przetoczeń (NTD, z ang. *non-transfusion dependent*), 1-3 – niskie obciążenie przetoczeniami (LTB, z ang. *low transfusion burden*), 4-5 – umiarkowane obciążenie przetoczeniami (MTB, z ang. *moderate transfusion burden*), ≥6 – wysokie obciążenie przetoczeniami (HTB, z ang. *high transfusion burden*).
- Ocena jakości w skali NICE: 6/8 (nie przyznano punktów z powodu retrospektywnego charakteru badania oraz braku określenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).
- Źródła danych: publikacja *Mukherjee 2024* (główne wyniki i informacje na temat metodyki badania), doniesienie konferencyjne *Mukherjee 2024* (dodatkowe wyniki dla podgrupy pacjentów nieleczonych ESA, tzw. *ESA-naive*); *Conroy 2023* (artykuł, w którym podsumowano wyniki plakatu załączonego do doniesienia konferencyjnego *Mukherjee 2024* [plakat nie był dostępny])

16.8.3 Badanie PACE-MDS

Tabela 105. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PACE-MDS.

PACE-MDS (NCT01749514, NCT02268383, publikacje Platzbecker 2017, Platzbecker 2022)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie prospektywne jednoramienne fazy II		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 [^]	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	9 (Niemcy)	Sponsor	Acceleron Pharma
Okres obserwacji	Do 5 lat w długookresowej obserwacji opisanej w Platzbecker 2022		
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oszacowano, że 30 pacjentów uwzględnionych w rozszerzonej kohorcie zapewni 90% moc statystyczną do wykazania różnicy w odpowiedzi HI-E rzędu 30% względem minimalnej zakładanej odpowiedzi 10%, na podstawie testu dokładnego Fishera, przy założeniu jednostronnego poziomu istotności 0,05 		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach analizy prezentowanej w publikacji Platzbecker 2022 wyniki podsumowano w sposób opisowy, prezentując odsetki pacjentów z danym zdarzeniem lub średnie i mediany dla danych ciągłych 		

PACE-MDS (NCT01749514, NCT02268383, publikacje *Platzbecker 2017, Platzbecker 2022*)

Punkty końcowe

- Głównym celem badania była długoterminowa ocena bezpieczeństwa luspaterceptu, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę:
 - erytroidalnej odpowiedzi na leczenie (mHI-E), zdefiniowanej jako wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w ciągu 8 tygodni u pacjentów NTD (nie wymagających przetoczeń) oraz LTB, lub jako zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o przynajmniej 4 jednostki w ciągu 8 tygodni u pacjentów z grupy HTB; rozpatrywano również odpowiedź opartą na liczbie neutrofilii (HI-N) lub płytek krwi (HI-P), według definicji IWG
 - czasu do uzyskania mHI-E (zdefiniowany jako data początku 8-tygodniowego przedziału czasu z odpowiedzią minus data pierwszego podania leku, powiększone o 1) oraz czasu trwania mHI-E
 - częstości uzyskiwania niezależności od przetoczeń (RBC-TI) utrzymującej się przez ≥ 8 tygodni (punkt oceniano wśród chorych zależnych od przetoczeń, wymagających ≥ 2 przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek w ciągu 8 tygodni przed badaniem)
 - szeregu parametrów ocenianych eksploracyjnie (stosunek komórek progenitorowych mieloidalnych do erytroidalnych, stężenie erytropoetyny w osoczu, stężenie receptorów transferyny, dane odnośnie mutacji)

Interwencja i komparatory

- w badaniu oceniano jedynie luspatercept
- w ramach oceny eskalacji dawki (maksymalnie 12-tygodni) w podstawowej fazie badania oceniano dawkowanie w zakresie od 0,125-0,5 mg/kg oraz 0,75-1,75 mg/kg.
- w ramach poszerzonej kohorty (ocena długookresowa) pacjenci otrzymywali dawkowanie 1,0-1,75 mg/kg

Populacja

Kryteria włączenia	▪ w badaniu wzięli udział dorośli (≥ 18 lat) chorzy z MDS (niskie lub pośrednie-1 ryzyko według klasyfikacji IPSS) lub nieproliferacyjną przewlekłą mielomonocytową białaczką (białe krwinki $< 13000/\mu\text{l}$), a także niedokrwistością wymagającą lub nie wymagającą przetoczeń koncentratów czerwonych krwinek				
Kryteria wykluczenia	▪ nie precyzowano				
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Kobiety/mężczyźni	Wyjściowy status przetoczeń	Wyjściowe stężenie EPO	Wcześniejsza terapia
RS- (N = 44)	74,0 (52-90)	14/30 (31,8%/68,2%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NTD: 15 (34,1%) ▪ LTB: 13 (29,5%) ▪ HTB: 16 (36,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 100: 13 (29,5%) ▪ 100 do < 200: 6 (13,6%) ▪ 200 do < 500: 11 (25,0%) ▪ ≥ 500: 14 (31,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenalidomid: 1 (2,3%) ▪ Terapia chelatująca żelazo: 8 (18,2%) ▪ ESA: 16 (36,4%)
Przeptyw chorych	W ramach analizy długoterminowej prezentowanej w publikacji <i>Platzbecker 2022</i> (której wyniki prezentowano w niniejszej analizie) nie podano szczegółów odnośnie przepływu pacjentów. W momencie odcięcia danych (20 maja 2020 roku), w ocenie uwzględniano 108 chorych, w tym 44 (40,7%) chorych z RS-				

Wyniki

Analiza skuteczności (RS-, N = 44)

- Odpowiedź erytroidalna (mHI-E): ogółem RS-: 16/44 (36,4%)
 - LTB RS-: 3/13 (23,1%, 95% CI: 5,0%; 53,8%)
 - HTB RS-: 6/16 (37,5%, 95% CI: 15,2%; 64,6%)
- Czas do pierwszej odpowiedzi mHI-E, średnia (SD) [dni]: 76 (80,1)

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

PACE-MDS (NCT01749514, NCT02268383, publikacje *Platzbecker 2017, Platzbecker 2022*)

- Czas trwania najdłuższego okresu z odpowiedzią mHI-E, mediana (zakres) [dni]: 150 (62-316)
- Mediana liczby odpowiedzi (zakres): 2 (1-6)
- Skumulowany czas trwania odpowiedzi, mediana (zakres) [dni]: 269 (62-572)
- RBC-TI \geq 8 tyg.: 10/29 (34,5%)
- Czas do pierwszego przypadku uzyskania RBC-TI \geq 8 tyg., średnia (SD) [dni]: 7 (13,7)
- Czas trwania RBC-TI, mediana (zakres) [dni]: 187 (70-956)
- Mediana liczby uzyskanych RBC-TI \geq 8 tyg., (zakres): 1 (1-6)
- Skumulowany czas trwania RBC-TI, mediana (zakres) [dni]: 187 (70-1568)

Analiza bezpieczeństwa (RS-, N = 44)

- Jakiegokolwiek AEs (TEAEs): 16 (36,4%)
- Zmęczenie: 2 (4,5%)
- Ból głowy: 5 (11,4%)
- Nadciśnienie tętnicze: 3 (6,8%)
- Ból stawów: 2 (4,5%)
- Ból kości: 3 (6,8%)
- Biegunka: 1 (2,3%)

Uwagi

- z uwagi na fakt, że dopiero długoterminowa ocena przedstawiona w publikacji *Platzbecker 2022* uwzględniała obecnie zalecane dawkowanie luspaterceptu, w ramach niniejszej oceny przedstawiono wyniki z tej publikacji
- podgrupa chorych RS- obejmowała pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych ESA (63,6%), jak i chorych po niepowodzeniu ESA (36,4%), dodatkowo obejmowała również część pacjentów, którzy nie byli zależni od przetoczeń (34,1%) – należy mieć więc na uwadze ograniczenia wynikające z uwzględnienia takich pacjentów w analizowanej kohorcie przy interpretacji wyników
- analizę długoterminową przedstawioną w publikacji *Platzbecker 2022* przeprowadzono z odcięciem danych 20 maja 2020 roku
- NTD – pacjenci niezależni od przetoczeń (brak przetoczeń w ciągu 8 tyg. przed badaniem), LTB – chorzy z niskim obciążeniem przetoczeniami (<4 jednostek krwinek w ciągu 8 tyg. przed badaniem), HTB – chorzy z wysokim obciążeniem przetoczeniami (\geq 4 jednostek krwinek w ciągu 8 tyg. przed badaniem)

^Ocena wg skali NICE:

1. Czy badanie było wielośrodkowe?: TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?: TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?: TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?: TAK
5. Czy badanie było prospektywne?: TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?: NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?: TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?: TAK

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis skal, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania RCT, ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, opis badań z oceną RS-, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[OPIS]	Opis badania bez randomizacji, opracowanie badań wykluczonych z analizy, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	26
Tabela 4. Kryteria PICOS.	26
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>COMMANDS</i> , LUS vs EPO.	34
Tabela 6. Przepływ pacjentów na poszczególnych etapach badania <i>COMMANDS</i> , analiza interim (<i>Platzbecker 2023</i>).	37
Tabela 7. Przepływ pacjentów na poszczególnych etapach badania <i>COMMANDS</i> , uaktualnione dane z końcowej analizy (<i>Della Porta 2024</i>).	38
Tabela 8. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>COMMANDS</i> (ocena RoB2).	39
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniu <i>COMMANDS</i>	41
Tabela 10. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>COMMANDS</i>	44
Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>COMMANDS</i> , analiza główna (<i>Della Porta 2024</i>).	47
Tabela 12. Ocena zgodności populacji badania <i>COMMANDS</i> z populacją zdefiniowaną w proponowanym programie lekowym.	49
Tabela 13. Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych ramionach badania <i>COMMANDS</i>	51
Tabela 14. Podsumowanie stosowanego leczenia w badaniu <i>COMMANDS</i> , analiza interim (<i>Platzbecker 2023</i>). ..	54
Tabela 15. Podsumowanie stosowanego leczenia w badaniu <i>COMMANDS</i> , analiza główna (<i>Della Porta 2024</i> , <i>EPAR 2024</i>).	56
Tabela 16. Podsumowanie punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>COMMANDS</i>	58
Tabela 17. Ocena punktów końcowych opartych na ocenie niezależności od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	61
Tabela 18. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów.	63
Tabela 19. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci z obecnością RS (RS+).	66
Tabela 20. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci bez obecnych RS (RS-).	68
Tabela 21. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.	70

Tabela 22. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	75
Tabela 23. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.	80
Tabela 24. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).....	85
Tabela 25. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 24 tygodnie (w ciągu 1-48 tyg.), LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	90
Tabela 26. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.	92
Tabela 27. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uaktualniona analiza (<i>Della Porta 2024</i>).....	96
Tabela 28. Czas do uzyskania określonego zdarzenia związanego z przetoczeniami, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	101
Tabela 29. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tyg., LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	102
Tabela 30. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	103
Tabela 31. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.....	104
Tabela 32. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uaktualniona analiza (<i>Della Porta 2024</i>).	109
Tabela 33. Średni czas do uzyskania odpowiedzi czerwono krwinkowej trwającej ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	114
Tabela 34. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź neutrofilową oraz płytkową, trwające ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Garcia-Manero 2024</i> , <i>EPAR 2024</i>).	115
Tabela 35. Średnie obciążenie przetoczeniami w trakcie 24 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	116
Tabela 36. Średni czas do pierwszego przetoczenia czerwonych krwinek, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	116
Tabela 37. Konieczność stosowania przetoczeń, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Garcia-Manero 2024</i>).....	117
Tabela 38. Zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	118

Tabela 39. Zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Santini 2024, EPAR 2024</i>).....	119
Tabela 40. Czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	122
Tabela 41. Czas trwania zmniejszenia zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	123
Tabela 42. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	125
Tabela 43. Odsetek pacjentów uzyskujących zmianę stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl po 24 tygodniach, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Komrokji 2023, EPAR 2024</i>).....	125
Tabela 44. Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i>	126
Tabela 45. Przeżycie całkowite (OS), LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>EPAR 2024</i>).....	127
Tabela 46. Zmiany wyniku oceny poszczególnych elementów kwestionariusza QLQ-C30 po 49 tygodniach leczenia, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>EPAR 2024</i>).....	129
Tabela 47. Zmiany wyniku oceny poszczególnych elementów kwestionariusza FACT-An po 49 tygodniach leczenia, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>EPAR 2024</i>).....	132
Tabela 48. Zmiany wyniku oceny kwestionariusza QUALMS-P po 169 dniach leczenia, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>EPAR 2024</i>).....	133
Tabela 49. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (analiza interim, <i>Platzbecker 2023</i>).....	134
Tabela 50. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (analiza główna, <i>Della Porta 2024</i>).....	136
Tabela 51. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz zgony odnotowano w tygodniach 1-24, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i>).....	139
Tabela 52. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i>).....	140
Tabela 53. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).....	141
Tabela 54. Poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i>).....	143
Tabela 55. Poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).....	145
Tabela 56. Poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności w tygodniach 1-24, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i>).....	147
Tabela 57. Poszczególne ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i>).....	148

Tabela 58. Poszczególne ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs), LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	151
Tabela 59. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4, obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs) u ≥ 3 chorych, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (<i>Platzbecker 2023</i>).	155
Tabela 60. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4, obserwowane w trakcie leczenia (TEAEs) u ≥ 3 chorych, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	157
Tabela 61. Charakterystyka metodyki badania <i>Mukherjee 2024</i>	163
Tabela 62. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Mukherjee 2024</i> ; LUS; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA.	163
Tabela 63. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Mukherjee 2024</i>	164
Tabela 64. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; <i>Mukherjee 2024</i>	166
Tabela 65. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>Mukherjee 2024</i>	167
Tabela 66. Liczba pacjentów z modyfikacją dawkowania LUS; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie <i>Mukherjee 2024</i> (<i>Conroy 2023</i>).	168
Tabela 67. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności LUS w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie <i>Mukherjee 2024</i>	169
Tabela 68. Liczba pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń; podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie <i>Mukherjee 2024</i>	169
Tabela 69. Liczba pacjentów osiągających odpowiedź czerwonokrwinkową (mHI-E); podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej ESA; badanie <i>Mukherjee 2024</i>	170
Tabela 70. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź HI-E według kryteriów IWG 2006 w badaniach rozpatrywanych w potencjalnym porównaniu pośrednim.	175
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi HI-E według kryteriów IWG z 2006 roku w wariancie Buchera (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnej skuteczności ocenianych leków).	175
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi HI-E według kryteriów IWG z 2006 roku w wariancie NMA, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnej skuteczności ocenianych leków).	176
Tabela 73. Odsetek pacjentów z ryzykiem wystąpienia określonego AEs w badaniach rozpatrywanych w potencjalnym porównaniu pośrednim.	176
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	178

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia SAEs, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	178
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zmęczenia, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	178
Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia astenii, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	179
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia duszności, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	179
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia progresji do AML, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	179
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zgonu w wyniku AEs, iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (z uwagi na znaczną heterogeniczność analizowanych badań, wyniki prezentowane są jedynie poglądowo i nie powinny być interpretowane w kontekście wzajemnego bezpieczeństwa ocenianych leków).	179
Tabela 81. Wyniki porównania EPO vs DAR, publikacje <i>Ak 2022</i> oraz <i>Ak 2023</i> .	182
Tabela 82. Zestawienie wyników dla grup LUS, EPO oraz DAR z badań <i>COMMANDS</i> oraz <i>Ak 2022</i> .	184
Tabela 83. Zestawienie wyników dla populacji RS- obejmującej pacjentów po niepowodzeniu terapii ESA, otrzymującej LUS, badanie <i>PACE-MDS (Platzbecker 2022)</i> .	188
Tabela 84. Zestawienie wyników dla populacji RS- po niepowodzeniu terapii ESA, otrzymującej LUS, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (doniesienie <i>Patel 2023</i>).	191
Tabela 85. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym <i>Reblozyl</i> w przypadku MDS i (lub) β -talasemii w czterech badaniach przedrejestracyjnych (<i>ChPL Reblozyl 2024</i>).	194
Tabela 86. Badania w toku oceniające <i>luspatercept</i> w zakładanej populacji chorych.	203
Tabela 87. Ocena RoB2 badania <i>COMMANDS</i> .	226
Tabela 88. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2.	229
Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu RoB2.	231
Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu RoB2.	231

Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	232
Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	233
Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	233
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	233
Tabela 95. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	234
Tabela 96. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	234
Tabela 97. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	235
Tabela 98. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	237
Tabela 99. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	240
Tabela 100. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	256
Tabela 101. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	256
Tabela 102. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	256
Tabela 103. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>COMMANDS</i>	258
Tabela 104. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Mukherjee 2024</i>	263
Tabela 105. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PACE-MDS</i>	265

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach	41
Wykres 3. Metaanaliza różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów.	65
Wykres 4. Metaanaliza różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci z obecnością RS (RS+).	67
Wykres 5. Metaanaliza różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie obecności zmutowanych genów; pacjenci bez obecnych RS (RS-).	69
Wykres 6. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.....	74
Wykres 7. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI ≥ 12 tyg. przy stężeniu hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tyg. 1-24; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	79
Wykres 8. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.	84
Wykres 9. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	89
Wykres 10. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 24 tygodnie; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	91
Wykres 11. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez ≥ 12 tygodni; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych.....	95
Wykres 12. Odsetek pacjentów uzyskujących RBC-TI utrzymującą się przez >12 tygodni; LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> ; podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, analiza uaktualniona (<i>Della Porta 2024</i>).	100
Wykres 13. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów	108
Wykres 14. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie HI-E trwającą ≥ 8 tygodni, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> , podgrupy wyróżnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uaktualniona analiza (<i>Della Porta 2024</i>).	113

Wykres 15. Zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (EPAR 2024).	121
Wykres 16. Czas trwania zmniejszenia zapotrzebowania na jednostki przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs EPO, badanie <i>COMMANDS</i> (Platzbecker 2023).....	124
Wykres 17. Potencjalna sieć porównania pośredniego umożliwiająca porównania LUS vs DAR, na podstawie badań RCT.	174

Piśmiennictwo

- Abel 2016** Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, Tinsley S, Jurcic JG, Martins Y, Steensma DP, Watts CD, Raza A, Lee SJ, List AF, Klaassen RJ. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):781-8. doi: 10.3324/haematol.2015.140335. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26944474; PMCID: PMC5013948.
- Ak 2022** Ak MA, Sahip B, Geduk A, Ucar MA, Kale H, Hacibekiroglu T, Polat MG, Kalpakci Y, Bolaman AZ, Guvenc B, Ertop S. The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbeoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022; 38(2):299-308. DOI:10.1007/s12288-021-01458-1
- Ak 2023** Ak M Aslaner, Gedük A, Acar İH, Polat MG, Sunu C, Bolaman AZ, Hacibekiroğlu T, Güvenç B, Ertop Ş. Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data. *Turk J Haematol* 2023; 40(2):92-100. DOI:10.4274/tjh.galenos.2023.2022.0437
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Reblozyl 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Reblozyl® (luspatercept) u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Kraków 2024
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Cella 1997** Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997 Jul;34(3 Suppl 2):13-9. PMID: 9253779.
- Cheson 2006** Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-425. doi:10.1182/blood-2005-10-4149
- ChPL Reblozyl 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl z dnia 27 marca 2024 r.; EMEA/H/C/004444/II/0021
Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240327162170/anx_162170_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2024 r.
- Conroy 2023** Luspatercept Yields Transfusion Independence in ESA-Naïve Lower-Risk MDS. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancernetwork.com/view/luspatercept-yields-transfusion-independence-in-esa-na-ve-lower-risk-mds>
Data ostatniego dostępu: 19.07.2024 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-194.

- Della Porta 2024** Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcárcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Pilot R, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Lai Y, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Platzbecker U. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2024;11(9):e646-e658. doi:10.1016/S2352-3026(24)00203-5
- Duong 2015** Duong VH, Baer MR, Hendrick F, Weiss SR, Sato M, Zeidan AM, Gore SD, Davidoff AJ. Variations in erythropoiesis-stimulating agent administration in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes impact response. *Leuk Res* 2015; 39(6):586-591. DOI:10.1016/j.leukres.2015.03.013
- EMA 2024** European Medicines Agency. Reblozyl (luspatercept).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2024 r.
- EPAR 2024** EMA/112157/2024. Assessment report – Reblozyl. Procedure No. EMEA/H/C/004444/II/0021.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22 lipca 2024 r.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2024 r.
- FAERS 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information Reblozyl (luspatercept).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761136s010lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.09.2024 r.
- Fenaux 2018** Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, Gercheva-Kyuchukova L, Anagnostopoulos A, Oliva EN, Symeonidis A, Berger MH, Götze KS, Potamianou A, Haralampiev H, Wapenaar R, Milionis I, Platzbecker U. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018; 32(12):2648-2658. DOI:10.1038/s41375-018-0118-9
- Ferrini 1998** Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, Barosi G, Guarnone R, Piva N, Musto P, Balleari E. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103(4):1070-1074. DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.01085.x
- Garcia-Manero 2023** Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, Zeidan AM, Fenaux P, Komrokji RS, Shortt J, Valcárcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin C-C, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Della Porta MG. Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Patients (Pts) with Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS): Full Analysis of the COMMANDS Trial. *Blood* 2023; 142:193. DOI:10.1182/blood-2023-178596

- Garcia-Manero 2024** Garcia-Manero G, Della Porta MG, Santini V, et al. Multilineage and safety results from the COMMANDS trial in RBC-TD, erythropoiesis-stimulating agent-naïve patients with very low-, low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes. Presented at: 2024 EHA Congress; June 13-16, 2024; Madrid, Spain. Abstract P780
- Greenberg 2009** Greenberg, P.L., Sun, Z., Miller, K.B., Bennett, J.M., Tallman, M.S., Dewald, G., Paietta, E., van der Jagt, R., Houston, J., Thomas, M.L., Cella, D. & Rowe, J.M. (2009) Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*, 114, 2393–2400
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Komrokji 2023** Komrokji RS, Platzbecker U, Porta MD, Santini V, Garcia-Manero G, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Hughes C, Valcárcel D, Fenaux P, Shortt J. Reduction of Transfusion Burden (TB), Hemoglobin Increase, and Dose Titration in the COMMANDS Study of Luspatercept Versus Epoetin Alfa (EA) in Erythropoietin-Stimulating Agent (ESA)-Naïve Patients With Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS). *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2023; 23:S358-S359. DOI:10.1016/S2152-2650(23)01174-6
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mukherjee 2024** Mukherjee S, Brown-Bickerstaff C, Falkenstein A, Makinde AY, Bland E, Laney J, Garretson M, Huggar D, McBride A. Treatment patterns and outcomes with luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective US cohort analysis. *Hemisphere* 2024; 8(1):e38. DOI:10.1002/hem3.38
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Oliva 2023** Oliva EN, Platzbecker U, Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Fenaux P, Shortt J, Komrokji RS, Pelligra C, Guo S, Lord-Bessen J, Xiao H, Yucel A, Miteva D, Rose S, Kreitz S, Sekeres MA, Zeidan AM. Patient-Reported Outcomes (PRO) of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naïve, Transfusion-Dependent (TD), Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS): Results from the Phase 3 COMMANDS Study. *Blood* 2023; 142:4596. DOI:10.1182/blood-2023-174660

- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Park 2019** Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, Fenaux P. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol* 2019; 184(2):134-160. DOI:10.1111/bjh.15707
- Patel 2023** Patel K, Hanna KS, Zanardo E, McBride A, Barghout V, Song R, Huynh L, Tang D, Yenikomshian M, Andritsos LA. Real-World Impact of Luspatercept on Patients with Myelodysplastic Syndromes Requiring Red Blood Cell Transfusions and with Prior Exposure to Erythropoietin-Stimulating Agents: A United States Healthcare Claims Database Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):916. doi:10.1182/blood-2023-173364
- Platzbecker 2017** Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, Radsak M, Wolff T, Zhang X, Laadem A, Sherman ML, Attie KM, Giagounidis A. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol* 2017; 18(10):1338-1347. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30615-0
- Platzbecker 2017a** Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, Slama B, Badre S, Gasal E, Mehta B, Franklin J. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017; 31(9):1944-1950. DOI:10.1038/leu.2017.192
- Platzbecker 2022** Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, Wolff T, Chromik J, Sockel K, Oelschlägel U, Haase D, Illmer T, Al-Ali HK, Silling G, Reynolds JG, Zhang X, Attie KM, Shetty JK, Giagounidis A. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(33):3800-3807. DOI:10.1200/JCO.21.02476
- Platzbecker 2023** Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcarcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Shetty JK, Hayati S, Vodala S, Prebet T, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Garcia-Manero G. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 402(10399):373-385. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00874-7
- Santini 2024** Santini V, Zeidan AM, Platzbecker U et al. Clinical benefit of luspatercept treatment (tx) in transfusion-dependent (TD), erythropoiesis-stimulating agent (ESA)-naive patients (pts) with very low-, low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) in the COMMANDS trial. Presented at: 2024 EHA Congress; June 13-16, 2024; Madrid, Spain. Abstract P785
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2024 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.