

Analiza Problemu Decyzyjnego

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]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 września 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
2.1 Nowotwory mielodysplastyczne (ICD-10: D46).....	21
2.1.1 Klasyfikacje.....	21
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	23
2.3 Obraz kliniczny.....	24
2.4 Rozpoznanie	24
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	34
2.6 Epidemiologia	38
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	42
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	48
2.9 Leczenie nowotworów mielodysplastycznych	50
2.9.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	52
2.9.2 Wytyczne kliniczne	54
2.9.3 Finansowanie leczenia.....	67
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	75
4 Wybór populacji docelowej.....	76
5 Liczebność populacji docelowej	78
6 Opis ocenianej interwencji – Reblozyl (luspatercept)	85
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego	87
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	95
7 Rekomendacje agencji HTA.....	97
7.1 Rekomendacje AOTMiT	97
7.2 Rekomendacje zagraniczne	98
8 Dobór komparatorów.....	101
9 Dobór punktów końcowych	109
10 Zakres analiz.....	112
10.1 Analiza kliniczna.....	112

10.2	Analiza ekonomiczna	114
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	115
11	Załączniki.....	117
11.1	Klasyfikacja WHO z 2016 r. dotycząca MDS.....	117
11.2	Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	119
11.3	Opis komparatora – epoetyna alfa	120
11.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	131
11.4	Opis komparatora – darbopoetyna alfa.....	133
11.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	145
11.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS.....	147
11.6	Aktualnie obowiązujący program lekowy	173
11.7	Wnioskowany program lekowy	176
11.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	178
	Spis Tabel.....	179
	Piśmiennictwo	182

Wykaz skrótów

AA	Niedokrwistość aplastyczna (z ang. <i>aplastic anemia</i>)
aCML	Atypowa przewlekła białaczka szpikowa (z ang. <i>atypic myelogenous myeloid leukemia</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALAS2	Syntetaza kwasu aminolewulinowego (z ang. <i>5-aminolevulinic acid synthase 2</i>)
ALIP	Nieprawidłowe rozmieszczenie prekursorów krwiotwórczych (z ang. <i>abnormal localized immature precursors</i>)
allo-HCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
ANA	Przeciwciała przeciwjądrowe (<i>anti-nuclear antibodies</i>)
anty-dsDNA	Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (z ang. <i>anti-double stranded DNA</i>)
anty-HCV	Oznaczenie przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>anti-hepatitis C virus test</i>)
anty-TG	Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
anty-TPO	Przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ATG	Globulina antytymocytowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BM	Szpik kostny (z ang. <i>bone marrow</i>)
BSH	<i>British Society of Haematology</i>
BTA	Bezpośredni test antyglobulinowy
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCUS	Cytopenia klonalna o nieustalonym znaczeniu (z ang. <i>clonal cytopenia of undetermined significance</i>)
CHIP	Klonalna hematopoeza o nieokreślonym potencjale (z ang. <i>clonal hematopoiesis of indeterminate potential</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytoza (z ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
CMV	Wirus cytomegalii (z ang. <i>cytomegalovirus</i>)
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>complete remission</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i>)
CsA	Cyklosporyna A
EB	Nadmiar blastów (z ang. <i>excess blasts</i>)
EBV	Wirus Epsteina-Bárr (z ang. <i>Epstein-Bárr virus</i>)
EDTA	Kwas wersenowy (z ang. <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPO	Erytropoetyna
ESA	Leki pobudzające erytropoezę (z ang. <i>erythroid-stimulating agents</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FACS	Badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej (z ang. <i>fluorescence-activated cell sorting</i>)
FACS	Badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej (z ang. <i>fluorescence-activated cell sorting</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
ft3	Wolna trójiodotyronina (z ang. <i>free triiodothyronine</i>)
ft4	Wolna tyroksyna (z ang. <i>free thyroxine</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydaza (z ang. <i>gamma-glutamyltranspeptidase</i>)
GM-CSF	Czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. <i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
Hb	Hemoglobina
HBC	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HBsAg	Oznaczenie antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B surface antigen</i>)
HBV	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HI	Poprawa hematologiczna

HI-E	Odpowiedź czerwonekrwinkowa
HI-G	Odpowiedź neutrofilowa
HI-PLT	Odpowiedź płytkowa
HIV	Wirus upośledzenia (niedoboru) odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLH	Limfohistiocytoza hemofagocytowa (z ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>)
HMA	Leki hipometylujące
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICCC	<i>International Consensus Classification</i>
ICD-10/ ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>) rewizja 10/11
ICUS	Cytopenia idiopatyczna o nieustalonym znaczeniu (z ang. <i>idiopathic cytopenia of undetermined significance</i>)
IHC	Immunohistochemia (z ang. <i>immunohistochemistry</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>international normalized ratio</i>)
IPSS	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (z ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IST	Leczenie immunosupresyjne (z ang. <i>immunosuppressive therapy</i>)
IWG	<i>International Working Group</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
KKP	Koncentrat krwinek płytkowych
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LGL	Białaczka z dużych ziarnistych leukocytów (z ang. <i>large granular lymphocytic leukemia</i>)
linia E	Linia czerwonekrwinkowa
linia G	Linia granulocytowa
linia M	Linia megakariocytowa
LR-MDS	MDS niskiego ryzyka (z ang. <i>low-risk MDS</i>)
LTB	Niskie obciążenie przetoczeniami (z ang. <i>low transfusion burden</i>)
MCV	Średnia objętość krwinki (z ang. <i>mean corpuscular volume</i>)
MDS	Nowotwory (zespoły) mielodysplastyczne
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>
MLD	Dysplazja wieloliniowa (z ang. <i>multilineage dysplasia</i>)
MMA	Kwas metylomalonowy (z ang. <i>methylmalonic acid</i>)
MPV	Średnia objętość płytki (z ang. <i>mean platelet volume</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NEU	Bezwzględna liczba neutrofilów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>next-generation sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Nieokreślony (z ang. <i>not otherwise specified</i>)
NTD	Niezależni od przetoczeń (z ang. <i>not transfusion dependent</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
OS	Przeżycia całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PB	Krew obwodowa (z ang. <i>peripheral blood</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PDW	Wskaźnik rozpiętości rozkładu objętości płytek (z ang. <i>platelet distribution width</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>platelets</i>);
PMF	Pierwotne włóknienie szpiku (z ang. <i>primary myelofibrosis</i>)
PMF	Pierwotna mielofibroza (z ang. <i>primary myelofibrosis</i>)
PNH	Nocna napadowa hemoglobinuria (z ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>)
PR	Remisja częściowa (z ang. <i>partial remission</i>)

PRCA	Wybiórcza aplazja czysto czerwonomórkowa (z ang. <i>pure red cel leukemia</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RARS	Niedokrwistości oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (z ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)
RBC-TD	Zależność od przetoczeń krwinek czerwonych (z ang. <i>red blood cells transfusion dependent</i>)
RBC-TI	Niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (z ang. <i>red blood cells transfusion independent</i>)
RCMD	Oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją (z ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCMD-RS	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (z ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rHuEPO	Rekombinowana ludzka erytropoetyna (z ang. <i>recombinant human EPO</i>)
R-IPSS	Wersja zmodyfikowana Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (z ang. <i>revised IPSS</i>)
RS	Syderoblasty pierścieniowate (z ang. <i>ring sideroblasts</i>)
RT	Radioterapia
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
sCD25	Rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2 (z ang. <i>soluble interleukin-2 receptor</i>)
SF3B1	Mutacja <i>SF3B1</i> (z ang. <i>splicing factor 3b subunit 1</i>)
SLD	Dysplazja jednoliniowa (z ang. <i>single lineage dysplasia</i>)
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TG	Triglicerydy
TIBC	Całkowita zdolność wiązania żelaza (z ang. <i>total iron-binding capacity</i>)
T-LGL	Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (z ang. <i>T-cell large granular lymphocytic leukemia</i>)
t-MDS/t-AML	Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa wtórne do wcześniejszego leczenia (z ang. <i>therapy related myelodysplastic syndromes/therapy related acute myeloid leukemia</i>)
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny
TSAT	Nasylenie transferyny (z ang. <i>transferrin saturation</i>)
TSH	Hormon stymulujący tarczycę (z ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
VAF	Częstość allelu wariantowego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
XLSA	Niedokrwistość syderoblastyczna sprzężona z chromosomem X (z ang. <i>X-linked sideroblastic anaemia</i>)

ZUS

Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Reblozyl (luspatercept)

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

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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.

Problem zdrowotny

Nowotwory (zespoły) mielodysplastyczne (MDS) to choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, które charakteryzują cytopenie krwi obwodowej, dysplazja w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywna hematopoeza, powtarzalne zmiany genetyczne i częsta transformacja w ostre białaczki szpikowe. Zgodnie z najnowszą, opublikowaną w 2022 r. klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastąpiono starą nazwę zespoły mielodysplastyczne określeniem nowotwory mielodysplastyczne. Nowa nazwa podkreśla, że ta jednostka chorobowa jest nowotworem i harmonizuje z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Zachowano jednak dotychczasowy skrót – MDS, zgodnie z którym

opisywano zespoły mielodysplastyczne w klasyfikacji WHO z 2016 r.

MDS to nowotwór wywodzący się z krwiotwórczych komórek macierzystych w wyniku zmian genetycznych, a jego rozwój związany jest z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Komórkowość szpiku jest zwykle prawidłowa lub zwiększona, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię, co jest wynikiem nasilonej apoptozy (występującej zwłaszcza u chorych z MDS niższego ryzyka wg IPSS). Etiologia MDS zwykle jest nieznaną. Ryzyko zachorowania wzrasta przy ekspozycji na związki chemiczne, metale ciężkie, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, cytostatyki lub radioterapię. MDS może rozwijać się w wyniku niedokrwistości aplastycznej, niektórych chorób wrodzonych (takich jak zespół Fanconiego, trisomia 21 [zespół Downa]), obecności predysponujących wrodzonych mutacji (np. *RUNX1*, *ETV6*, *GATA2*) oraz klonalnej hematopoezy o nieokreślonym potencjale (CHIP).

Objawy MDS są niecharakterystyczne i związane z: niedokrwistością, neutropenią (trudne do wyleczenia zakażenia bakteryjne i grzybicze) oraz małopłytkowością (pojawienie się wybroczyn na skórze i błonach śluzowych, krwawienia). Powiększenie wątroby lub śledziony stwierdza się rzadko, podobnie jak inne objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała, gorączkę, poty). U około 30% chorych występują dodatkowo choroby autoimmunologiczne. W przypadkach o niższym ryzyku symptomy mogą być początkowo niewidoczne, jednak u większości chorych obserwuje się objawy niedokrwistości.

Kryteria rozpoznania MDS obejmują kryteria wstępne, które muszą być spełnione przed przystąpieniem do dalszych badań skierowanych na diagnozę MDS oraz kryteria swoiste dla MDS. Kryteria wstępne obejmują utrzymującą się przez co najmniej 4 miesiące cytopenię krwi

obwodowej dotycząca ≥ 1 linii komórkowej (erytroidalnej, neutrofilowej, płytkowej) oraz wykluczenie innych możliwych przyczyn tej cytopenii lub obserwowanej dysplazji. Jeśli występują zmiany cytogenetyczne i dysplazja dwulinowa, wymagane jest utrzymywanie się cytopenii przez co najmniej 2 miesiące. Wyróżnia się cztery kryteria swoiste dla MDS, spośród których stwierdzenie jednego upoważnia do rozpoznania MDS. Obejmują one: 1. obecność dysplazji w co najmniej 10% komórek danej linii komórkowej (erytroidalnej, neutrofilowej, megakariocytowej); 2. obecność pierścieniowych syderoblastów w co najmniej 15% komórek lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowych z mutacją SF3B1; 3. odsetek blastów w szpiku kostnym wynoszący 5-19% (lub 2-19% mieloblastów we krwi obwodowej); 4. obecność typowych zmian cytogenetycznych, takich jak del(5q), +8, -7/del(7q).

Rokowanie zależy od klasyfikacji ryzyka określonej zgodnie z klasyfikacją IPSS oraz jej wersją zmodyfikowaną (IPSS-R). Zgodnie z klasyfikacją IPSS-R mediana czasu przeżycia chorych z grup niższego ryzyka waha się od 3 przez 5,3 do 8,8 lat odpowiednio dla grup ryzyka pośredniego, małego i bardzo małego, a czas do transformacji w AML u 25% chorych bez leczenia z tych grup wynosi od 3,2 przez 10,8 do ponad 14,5 lat. Na rokowanie pacjentów z MDS z grup niższego ryzyka ma wpływ również niedokrwistość i obciążenie przetoczeniami prowadzące do przeładowania żelazem oraz pojawiające się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia przyczyniające się do występowania ciężkich zakażeń lub krwawień będących przyczyną zgonów.

Oceniana interwencja

Luspatercept jest fuzyjnym białkiem składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej

ludzkiego receptora aktywiny (ActRIIA) związanej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Podstawowym mechanizmem działania leku jest hamowanie czynników z rodziny TGF β (z ang. *transforming growth factor β*). Luspatercept hamuje m. in. aktywinę B i GFD11.

Lek Reblozyl ma nadany status leku sierocego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r.

Lek Reblozyl został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 czerwca 2020 r. we wskazaniach:

- do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia oraz
- do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.

Decyzją z dnia 27 marca 2024 r. zmieniono zakres wskazania rejestracyjnego dotyczący chorych na MDS na do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim.

Obecnie produkt leczniczy Reblozyl finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (MZ 18/09/2024) w leczeniu dorosłych pacjentów z

anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Dobór populacji docelowej

Przedmiotem niniejszych analiz jest objęcie refundacją leku Reblozyl w populacji ujętej we wskazaniu rejestracyjnym.

Do programu kwalifikowani będą pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

- 1) w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS;
- 2) z niedokrwistością zależną od przetoczeń (≥ 3 jednostki KKCz w ciągu 16 tygodni) przed kwalifikacją do programu;
- 3) jeśli do programu kwalifikowane są kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Objęcie refundacją leku Reblozyl na wnioskowanych warunkach pozwoli na objęcie finansowaniem leku w pełnej populacji rejestracyjnej, czyli chorych w wieku 18 lat i powyżej z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w

przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, poprzez rozszerzenie finansowania:

- chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz
- chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. $< 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $< 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl w pełnej populacji rejestracyjnej, czyli chorych w wieku 18 lat i powyżej z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o bardzo

niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, poprzez rozszerzenie finansowania o chorych nieleczonych leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1), co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami towarzystw medycznych (NCCN 3.2024). W związku z powyższym dobór komparatorów przedstawiono oddzielnie dla tych podgrup.

Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych ESA

Obok luspaterceptu jako inne opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania na tym etapie leczenia wskazuje się przede wszystkim ESA – epoetynę alfa lub darbopoetynę alfa (PTOK 2020: Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l; PALG 2022: EPO ≤500 U/l; NCCN 3.2024: EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO ≤500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1; ESMO 2020 [dot. wyłącznie epoetyny alfa]: EPO <500 U/l oraz EPO ≥500 U/l, brak del(5q)), z możliwością ich zastosowania z/bez podawania G-CSF (PTOK 2020, PALG 2022 – w przypadku neutropenii z nawracającymi/ciężkimi zakażeniami). Zarówno epoetyna alfa, jak i darbopoetyna alfa są refundowane w warunkach polskich, w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu chorych na MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS i wyłącznie, kiedy nie stwierdza się del(5q). Należy jednak podkreślić, że jedynie epoetyna alfa dopuszczona jest do stosowania w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl) u dorosłych z pierwotnymi MDS o niskim lub

pośrednim-1 ryzyku, u których zawartość erytropoetyny w surowicy jest niska (<200 mJ/ml) (ChPL Binocrit 2024). 21 lutego 2018 r. firma Amgen Europe B.V. oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze wycofania wniosku o dodanie wskazania do stosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym do dotychczasowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Leczniczego Aranesp (CHMP Aranesp 2018). W chwili obecnej darbopoetyna alfa nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych na MDS (ChPL Aranesp 2024). Jednak, **biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz możliwość refundacji ESA dla polskich chorych na MDS należy wskazać, że leczenie to stanowi właściwy komparator dla leku Reblozyl w ocenianej populacji.**

Jako opcja leczenia w wytycznych wskazywany jest również lenalidomid, jednak zwykle zalecany jest on dla chorych z wykrytą del(5q) (PALG 2022: Hb <10 g/dl, EPO ≥500 U/l, del(5q) RBC-TD; PTOK 2020: del(5q) RBC-TD; NCCN 3.2024: EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO >500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO >500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1, przy braku spodziewanej odpowiedzi na IST; ESMO 2020: EPO ≥500 U/l, del(5q)). Należy przy tym zaznaczyć, że warunki finansowania lenalidomidu w warunkach polskich wskazują, że może być on stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, co wskazuje, że jego zastosowanie w I linii leczenia ograniczone jest jednak

wyłącznie do sytuacji, gdy niemożliwe jest zastosowanie innych opcji terapeutycznych. W praktyce jest to więc warunek zbliżony do sformułowanego w przypadku obowiązujących już dla luspaterceptu warunków refundacji tj. drugiej części zapisu „u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia” informującej o możliwości zastosowania leku Reblozyl w przypadku, gdy przeciwwskazane jest stosowanie ESA. **Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę nową, rozszerzającą populację refundacyjną dla leku Reblozyl, należy wskazać, że lenalidomid nie stanowi właściwego komparatora.**

Wytyczne kliniczne wskazują, że zalecane może być również zastosowanie IST, obejmującej podawanie cyklosporyny A z/bez ATG, jednak należy podkreślić, że w większości dokumentów IST opisano jest jako element postępowania w przypadku cytopenii (PALG 2022), trombocytopenii (PALG 2022, PTOK 2020, NCCN 3.2024, ESMO 2020) lub neutropenii (PALG 2022, NCCN 3.2024, ESMO 2020), a nie jako postępowanie właściwe w przypadku niedokrwistości zależnej od przetoczeń (z wyjątkiem wytycznych NCCN 3.2024, gdzie z/bez skojarzenia z eltrombopagiem wskazane są do leczenia niedokrwistości dla chorych EPO >500 mU/ml, brakiem del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją *SF3B1*, przy spodziewanej odpowiedzi na IST). W warunkach polskich cyklosporyna jest dostępna w refundacji aptecznej w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne, natomiast ATG nie są refundowane. **Z uwagi na powyższe, jako że stosowanie IST nie jest rekomendowane i refundowane w ramach postępowania właściwego dla leczenia niedokrwistości w przebiegu MDS należy wskazać, że nie stanowi ono właściwego komparatora.**

Zgodnie z rekomendacjami NCCN 3.2024 u chorych, u których nie stwierdza się del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych <15% (lub RS <5% z mutacją *SF3B1*) i jeśli EPO >500 mU/ml, a prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest niskie jedną z opcji postępowania stanowi zastosowanie HMA. Należy jednak zwrócić uwagę, że w zaleceniach krajowych HMA pozycjonowane są na dalszych etapach leczenia niż rozważany dla luspaterceptu tj. u chorych niereagujących na leczenie lub po utracie odpowiedzi na ESA (PALG 2022, PTOK 2020). Leczenie HMA jest również wskazywane jako opcja terapeutyczna przy występującej u chorych na MDS neutropenii (ESMO 2020, PALG 2022) i/lub trombocytopenii (ESMO 2020, PTOK 2020, NCCN 3.2024) i/lub cytopenią (PALG 2022). Jedynym lekiem z grupy HMA dopuszczonym do stosowania na terenie UE jest azacytydyna. Jest ona finansowana w warunkach polskich w ramach katalogu chemioterapii do leczenia MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg IPSS, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. **Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz możliwość refundacji HMA dla polskich chorych na MDS należy wskazać, że leczenie to nie stanowi właściwego komparatora dla leku Reblozyl w ocenianej populacji.**

Podgrupa pacjentów z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub niekwalifikujących się do takiego leczenia

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce, brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce dla wnioskowanej podgrupy.

Zgodnie z polskimi wytycznymi u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma

odpowiedzi na leczenie, jako inne metody niż luspatercept należy rozważyć zastosowanie HMA (azacytydyny, decytabiny) lub lenalidomidu. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (PTOK 2020). Zgodnie z wytycznymi zagranicznymi metody leczenia niedokrwistości drugiej linii po niepowodzeniu ESA u pacjentów bez del5q obejmują lenalidomid ± ESA (ESMO 2020, NCCN 3.2024) i HMA (ESMO 2020, NCCN 3.2024), ale nie są one zatwierdzone w Europie do tego wskazania. Zastosowana może być również ATG, jednak leczenie to może być rozważane tylko w wąskiej grupie pacjentów, gdyż korzystne wyniki uzyskiwano tylko u pacjentów stosunkowo młodych (<65 lat), z MDS o niższym ryzyku z niedawną transfuzją RBC, z prawidłowym kariotypem, bez nadmiaru blastów i genotypu HLADR15 oraz u pacjentów z trombocytopenią, małym klonem PNH lub hipokomórkowością szpiku (ESMO 2020).

W warunkach polskich w rozważanej populacji chorych tj. z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS- tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia finansowaniem objęty jest wyłącznie lenalidomid. Należy jednak zauważyć, że finansowanie to dotyczy jedynie części tej podgrupy pacjentów, tj. z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Należy także zaznaczyć, że zastosowanie darbepoetyny i epoetyny alfa nie jest dopuszczone w tej populacji. Podobnie pacjenci

z izolowaną delecją 5q również byli wyłączeni z badań klinicznych dla luspaterceptu.

W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym dostępnym dla dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z nieobecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że 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). Zgodnie z wytycznymi European Medicines Agency (EMA) dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych z 2015 roku (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych), placebo dodane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (zgodnie z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) stanowi akceptowalny komparator w przypadku, gdy nie jest dostępny żaden inny specyficzny aktywny lek w leczeniu danych objawów (EMA 2015).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o ustawę z dnia 17

sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (*Dz.U. 2023 poz. 1938*), aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat 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 (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność kliniczna: odpowiedź hematologiczna – odpowiedź czerwono-krwinkowa (obciążenie przetoczeniami KKCz, stężenie hemoglobiny); odpowiedź płytkowa, odpowiedź neutrofilowa; przeżycie całkowite (OS); transformacja w AML; jakość życia
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** –
 - LUS: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketynowe; 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
- o 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
 - o dodatkowa ocena możliwości porównania pośredniego – badania pierwotne i wtórne odnoszące się do wzajemnej skuteczności ocenianych leków, w tym porównujące epoetynę alfa z darbepoetyną.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Reblozyl w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku

zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Reblozyl w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Reblozyl jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych na wnioskowanych warunkach; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Reblozyl w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w ocenianej populacji chorych na niedokrwistość w przebiegu MDS.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Reblozyl. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia niedokrwistości w przebiegu MDS. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki

klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Nowotwory mielodysplastyczne (ICD-10: D46)

Nowotwory (zespoły) mielodysplastyczne (MDS) to choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, które charakteryzują cytopenie krwi obwodowej, dysplazja w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywna hematopoeza, powtarzalne zmiany genetyczne i częsta transformacja w ostre białaczki szpikowe (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*). MDS należy do grupy chorób rzadkich (ORPHA:52688).

2.1.1 Klasyfikacje

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 MDS zostały opatrzone kodem D.46 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 roku są oznaczane kodami 2A30-2A38 oraz 2A3Y i 2A3Z (*ICD-11 2024*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 MDS (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
D.46	Zespoły mielodysplastyczne
D46.0	oporna niedokrwistość bez syderoblastów
D46.1	oporna niedokrwistość z syderoblastami
D46.2	oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
D46.3	oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją
D46.4	oporna niedokrwistość, nie określona

Reblozyl (luspatercept)

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

ICD-10	Rozpoznanie
D46.7	inne zespoły mielodysplastyczne
D46.9	zespół mielodysplastyczny, nie określony

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 MDS (ICD-11 2024).

ICD-11	Rozpoznanie
2A30	oporna niedokrwistość
2A31	oporna neutropenia
2A32	oporna trombocytopenia
2A33	oporna niedokrwistość z syderoblastami pierścieniowatymi
2A34	oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją
2A35	oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
2A36	zespół mielodysplastyczny z izolowaną delecją 5q
2A37	zespoły mielodysplastyczne, niesklasyfikowane
2A38	oporna cytopenia w dzieciństwie
2A3Y	inne zespoły mielodysplastyczne
2A3Z	zespoły mielodysplastyczne, nie określone

Zgodnie z najnowszą, opublikowaną w 2022 r. klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastąpiono starą nazwę zespoły mielodysplastyczne określeniem nowotwory mielodysplastyczne. Nowa nazwa podkreśla, że ta jednostka chorobowa jest nowotworem i harmonizuje z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Zachowano jednak dotychczasowy skrót – MDS, zgodnie z którym opisywano zespoły mielodysplastyczne w klasyfikacji WHO z 2016 r. W porównaniu z klasyfikacją z 2016 r. wyodrębniono nowy podtyp MDS tj. MDS z mutacją *SF3B1*, jako podtypu o znaczeniu rokowniczym. Klasyfikacja WHO z 2020 r. wraz z kryteriami rozpoznania oraz charakterystyką kliniczną jest przedstawiona w tabeli poniżej. Klasyfikację MDS wg WHO opracowaną w 2016 r. opisano w załączniku 11.1.

Tabela 3. Klasyfikacja nowotworów (zespołów) mielodysplastycznych (MDS) wg WHO (2022) i ICC (2022).

WHO	ICC	Blasty we krwi i w szpiku	Zmiany genetyczne i inne kryteria
MDS z definiującymi zmianami genetycznymi			
MDS z małym odsetkiem blastów i izolowaną delecją 5q (MDS-5q)	MDS z del(5q), syn. MDS-del(5q)	<2% ^a we krwi i <5% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> delecja 5q: izolowana lub z 1 inną zmianą cytogenetyczną z wyjątkiem monosomii 7 i delecji 7q dysplazja nie jest koniecznym kryterium, możliwa nadpłytkowość

WHO	ICC	Blasty we krwi i w szpiku	Zmiany genetyczne i inne kryteria
			<ul style="list-style-type: none"> nie ma biTP53 (wg WHO) i mhTP53 (wg ICC)
MDS z małym odsetkiem blastów i mutacją SF3B1 (MDS-SF3B1) ^b	MDS ze zmutowanym SF3B1 (MDS-SF3B1)	<2% we krwi i <5% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> wg WHO: mutacja SF3B1 bez del(5q), monosomii 7 i złożonych zmian kariotypu; nie ma biTP53
MDS z białeliczną inaktywacją TP53 (MDS-biTP53)	MDS ze zmutowanym TP53	0-9% we krwi i w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> wg WHO: ≥2 mutacje TP53 lub 1 mutacja TP53 z utratą drugiej kopii TP53 wg ICC: mhTP53 lub mutacja TP53 z VAF >10% i złożonym kariotypem
	MDS/AML ze zmutowanym TP53	10-19% we krwi lub w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> wg WHO: ≥2 mutacje TP53 lub 1 mutacja TP53 z utratą drugiej kopii TP53 wg ICC: mutacja TP53 (VAF >10%)
–	MDS, NOS bez dysplazji	<2% ^a we krwi i <5% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> -7/del(7q) lub kariotyp złożony bez mhTP53 i mutacji SF3B1 (VAF ≥10%); nie ma dysplazji
MDS zdefiniowane morfologicznie			
MDS z małym odsetkiem blastów (MDS-LB)	MDS, NOS z jednoliniową dysplazją	2% ^a we krwi i <5% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> brak kryteriów ww. podtypów wg ICC: dysplazja w 1 linii
	MDS, NOS z wieloliniową dysplazją		<ul style="list-style-type: none"> brak kryteriów ww. podtypów wg ICC: dysplazja w ≥2 liniach
hipoplastyczny MDS (MDS-h)	–	<2% we krwi i <5% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> komórkowość szpiku ≤25% (po dostosowaniu do wieku)
MDS ze zwiększonym odsetkiem blastów 1 (MDS-IB1)	MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB)	2–4% (2–9% ^a wg ICC) we krwi lub 5–9% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> wg WHO: bez pałeczek Auera wg ICC: dysplazja nie jest koniecznym kryterium, bez mhTP53
MDS ze zwiększonym odsetkiem blastów 2 (MDS-IB2)	MDS/AML	5–19% (10–19% wg ICC) we krwi lub 10–19% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> brak zmian genetycznych definiujących AML wg WHO: obecność pałeczek Auera (niezależnie od odsetka blastów) wg ICC: dysplazja nie jest koniecznym kryterium
MDS z włóknieniem szpiku (MDS-f)	–	2–19% we krwi i 5–19% w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> włóknienie szpiku

AML – ostra białaczka szpikowa; ICC – *International Consensus Classification*, mhTP53 – mutacja TP53 multi-hit (zdefiniowana jako: 2 różne mutacje TP53 z VAF >10% lub 1 mutacja TP53 z VAF >50% lub utratą 2. kopii genu TP53, np. na drodze delekcji 17p), NOS – nieokreślony (z ang. *not otherwise specified*), VAF – częstość allelu wariantowego.

a – wg ICC w tych podtypach obecność 1% blastów we krwi potwierdzona 2-krotnie również oznacza MDS-EB;

b – stwierdzenie ≥15% syderoblastów pierścieniowatych może być kryterium alternatywnym dla mutacji SF3B1 (akceptowane określenie: MDS z małym odsetkiem blastów i syderoblastami pierścieniowatymi).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia MDS zwykle jest nieznana. Ryzyko zachorowania wzrasta przy ekspozycji na związki chemiczne (np. benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów),

Reblozyl (luspatercept)

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

metale ciężkie, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, cytostatyki i/lub radioterapię (t-MDS, z ang. *therapy related MDS*). MDS może rozwijać się w wyniku niedokrwistości aplastycznej, niektórych chorób wrodzonych (takich jak zespół Fanconiego, trisomia 21 [zespół Downa]), obecności predysponujących wrodzonych mutacji (np. *RUNX1*, *ETV6*, *GATA2*) oraz klonalnej hematopoezy o nieokreślonym potencjale (CHIP) (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

MDS to nowotwór wywodzący się z krwiotwórczych komórek macierzystych w wyniku zmian genetycznych, a jego rozwój związany jest z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Komórkowość szpiku jest zwykle prawidłowa lub zwiększona, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię, co jest wynikiem nasilonej apoptozy (występującej zwłaszcza u chorych z MDS niższego ryzyka wg IPSS) (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

2.3 Obraz kliniczny

Objawy MDS są niecharakterystyczne i związane z: niedokrwistością, neutropenią (trudne do wyleczenia zakażenia bakteryjne i grzybicze) oraz małopłytkowością (pojawienie się wybroczyn na skórze i błonach śluzowych, krwawienia) (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*). Powiększenie wątroby lub śledziony stwierdza się rzadko, podobnie jak inne objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała, gorączkę, poty), które nawet u chorych z grupy wyższego ryzyka lub w czasie transformacji w AML nie są częste (*PALG 2022a*).

U około 30% chorych występują dodatkowo choroby autoimmunologiczne (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*). Najczęstsze z nich to niedoczynność tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, małopłytkowość autoimmunizacyjna, łuszczyca, wrzodziejące zapalenie jelit czy zapalenie naczyń. Z MDS (częściej niż w populacji ogólnej) współistnieją wybiórcza aplazja czysto czerwonomórkowa (PRCA, z ang. *pure red cell leukemia*), białaczka z dużych ziarnistych leukocytów (LGL, z ang. *large granular lymphocytic leukemia*) i nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, z ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) (*PALG 2022a*).

W przypadkach o niższym ryzyku symptomy mogą być początkowo niewidoczne. Jednak u większości chorych obserwuje się objawy niedokrwistości, a częste transfuzje krwi prowadzą do nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

2.4 Rozpoznanie

Pierwszym badaniem sugerującym obecność zespołu mielodysplastycznego jest analiza morfologii krwi obwodowej. U pacjentów z MDS wyniki często wskazują na niedokrwistość, najczęściej makrocytarną lub normocytarną, rzadziej mikrocytarną. W procesie różnicowania konieczne jest wykluczenie

niedoborów prowadzących do niedokrwistości (np. niedobór żelaza, niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego) oraz wykonanie bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA), oceny funkcji nerek, wątroby oraz wykluczenie chorób wirusowych (wirusowego zapalenia wątroby typu B [HBV, z ang. *hepatitis B virus*] i C [HBC, z ang. *hepatitis C virus*], zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia (niedoboru) odporności [HIV, z ang. *human immunodeficiency virus*]). Poziom retikulocytów jest zazwyczaj obniżony lub w normie. Dodatkowo można zauważyć neutropenię lub małopłytkowość, choć w niektórych przypadkach liczba płytek krwi jest zwiększona (PALG 2022a).

W rozmazie mikroskopowym krwi obwodowej można dostrzec charakterystyczne, dimorficzne erytrocyty, tzw. ciała Pappenheima, oraz objawy dysplazji, takie jak różnorodność wielkości erytrocytów (anizocytoza) i ich kształtów (poikilocytoza). W granulocytach można zauważyć niedostateczną ziarnistości (hipogranulację) cytoplazmy, nierównomierny rozłożenie ziarnistości oraz obecność dwupłatowych jąder komórkowych (rzekomy objaw Pelger-Huëta). Płytki krwi mogą być powiększone (PALG 2022a).

Kolejnym etapem diagnostycznym jest pobranie aspiratu szpiku kostnego celem przeprowadzenia badań cytomorfologicznych, histopatologicznych, cytochemicznych (np. barwienie błękitem pruskim w celu wykrycia syderoblastów pierścieniowatych [RS, z ang. *ring sideroblasts*]) oraz cytogenetycznych. Szpik kostny zwykle jest bogatokomórkowy (80%), w pozostałych przypadkach może być ubogokomórkowy lub normokomórkowy, z obserwowanymi cechami dysplazji w linii erytroidalnej, granulocytarnej i/lub trombopoetycznej (PALG 2022a). Cechy dysplazji w komórkach szpiku przedstawione są w tabeli poniżej.

Tabela 4. Cechy dysplazji komórek szpiku (PALG 2022a).

Linia erytroidalna	Linia granulocytowa	Linia megakariocytowa
Zmiany megaloblastyczne	Zbyt małe lub zbyt duże formy prekursorów	Mikromegakariocyty (7-15 um, jednopłatowe jądra komórkowe)
Wielopłatowość jąder, mostki wewnętrzjądrowe, formy wielojądrowe, rozpad jądra	Dwupłatowe jądro komórkowe (pseudopelger-Huët), hipersegmentacja jąder	Jedno- lub dwupłatowe jądra komórkowe
Wakuolizacja, pierścieniowate sideroblasty	Zmniejszenie i/lub nieregularne rozmieszczenie ziarnistości cytoplazmy, płatki Auera	Formy wielojądrowe
Asynchroniczne dojrzewanie jądra w stosunku do cytoplazmy	Asynchroniczne dojrzewanie jądra w stosunku do cytoplazmy	Asynchroniczne dojrzewanie jądra w stosunku do cytoplazm

Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego typowo pokazuje bogatokomórkowy szpik. Badanie histopatologiczne szpiku ujawnia nieprawidłowości w procesie hematopoezy, obecność włóknienia szpiku oraz

nieprawidłowe rozmieszczenie prekursorów krwiotwórczych (ALIP, z ang. *abnormal localized immature precursors*) (PALG 2022a).

Analiza cytogenetyczna szpiku wykazuje nieprawidłowości chromosomalne w 48-64% przypadków. U chorych z chorobą pierwotną i wtórnym MDS, odnotowuje się nieprawidłowości chromosomalne w odpowiednio 40-70% i 80-90% przypadków. Nieprawidłowości te obejmują utratę fragmentów chromosomu, monosomię, trisomię i zwykle dotyczą one chromosomów 5, 7 i 8. Zaawansowane analizy cytogenetyczne, takie jak fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH), mogą wykryć nieprawidłowości nawet w 79% przypadków. Najczęstsze zmiany molekularne obejmują mutacje w genach: *TET2* (25%), *ASXL1* (10%), *N-RA* (10%), *p53* (10%), *JAK2* (5%), *FLT3* (2-5%), *EVI1* (2%). Badania molekularne, szczególnie sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), mogą dostarczyć obszernych danych diagnostycznych zarówno w przypadku MDS o niższym, jak i wyższym ryzyku. Badania molekularne i immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej mają charakter uzupełniający i nie są obowiązkowe (PALG 2022a). Podstawowe badania stosowane w diagnostyce MDS omówiono w tabeli poniżej, natomiast Wykres 1 przedstawia algorytm rozpoznawania MDS.

Tabela 5. Badania diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania MDS (PALG 2022a).

Rodzaj badania	Materiał/zalecenia dotyczące oceny	Cel	Pozycja badania w diagnostyce
Morfologia krwi obwodowej (rozmaz)	Krew obwodowa	Stwierdzenie cytopenii i dysplazji jednej lub większej liczby linii komórkowych Ocena odsetka blastów	Konieczne
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego	Szpik kostny Ocena ≥ 500 komórek	Ocena komórkowości szpiku i stosunku linii E:M Ocena odsetka blastów — odsetek komórek jądrzastych niezależnie od dominującej linii erytroidalnej Stwierdzenie dysplazji jednej lub większej liczby linii komórek hematopoezy	Konieczne
	Pierścieniowate syderoblasty — barwienie błękitem pruskim Ocena 100 erytroblastów	Ocena odsetka syderoblastów pierścieniowatych	Konieczne w LR-MDS
Biopsja szpiku kostnego (badanie histopatologiczne)	Biopiat ≥ 1 cm (formalina) • Panel minimalny IHC: CD34+, CD117/KIT, CD42b lub CD61, tryptaza • Panel dodatkowy: CD3, CD14, CD20	Ocena komórkowości szpiku, blastów i cech dysplazji	Konieczne
Analiza cytogenetyczna	Szpik (heparyna) ≥ 5 ml Krew — warunkowo, w przypadku braku materiału ze szpiku	Wykrycie nabytych nieprawidłowości chromosomowych, które mogą pozwolić ustalić rozpoznanie ostateczne i rokowanie	Konieczne
FISH	Szpik/krew obwodowa	Wykrycie celowanych nieprawidłowości w przypadku niewydolności standardowej metody cytogenetycznej	Rekomendowane
Cytometria przepływowa	Szpik (EDTA) ≥ 2 ml	Wykrycie nieprawidłowości w linii erytroidalnej, niedojrzałych komórkach linii	Rekomendowane

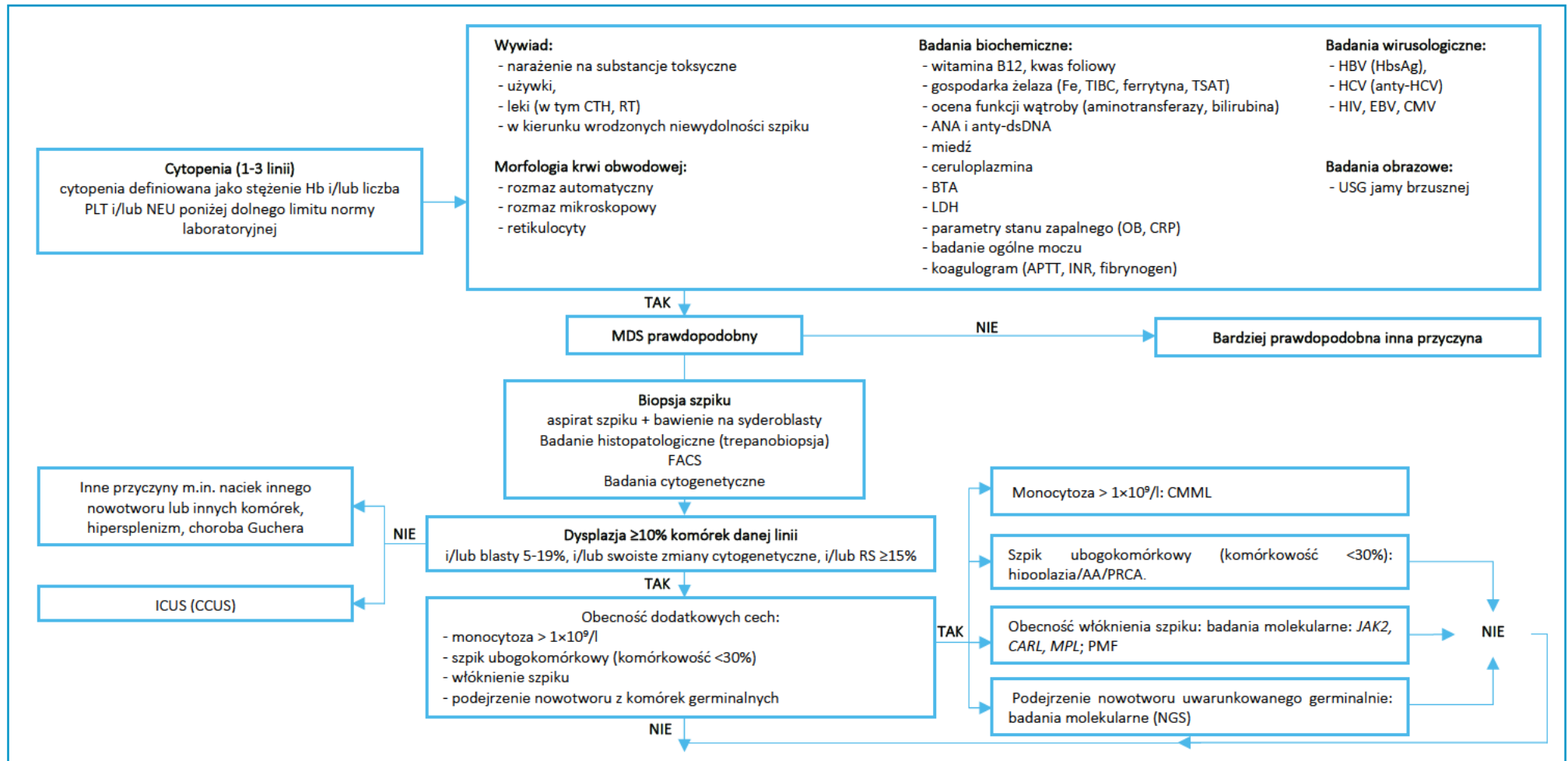
Reblozyl (luspatercept)

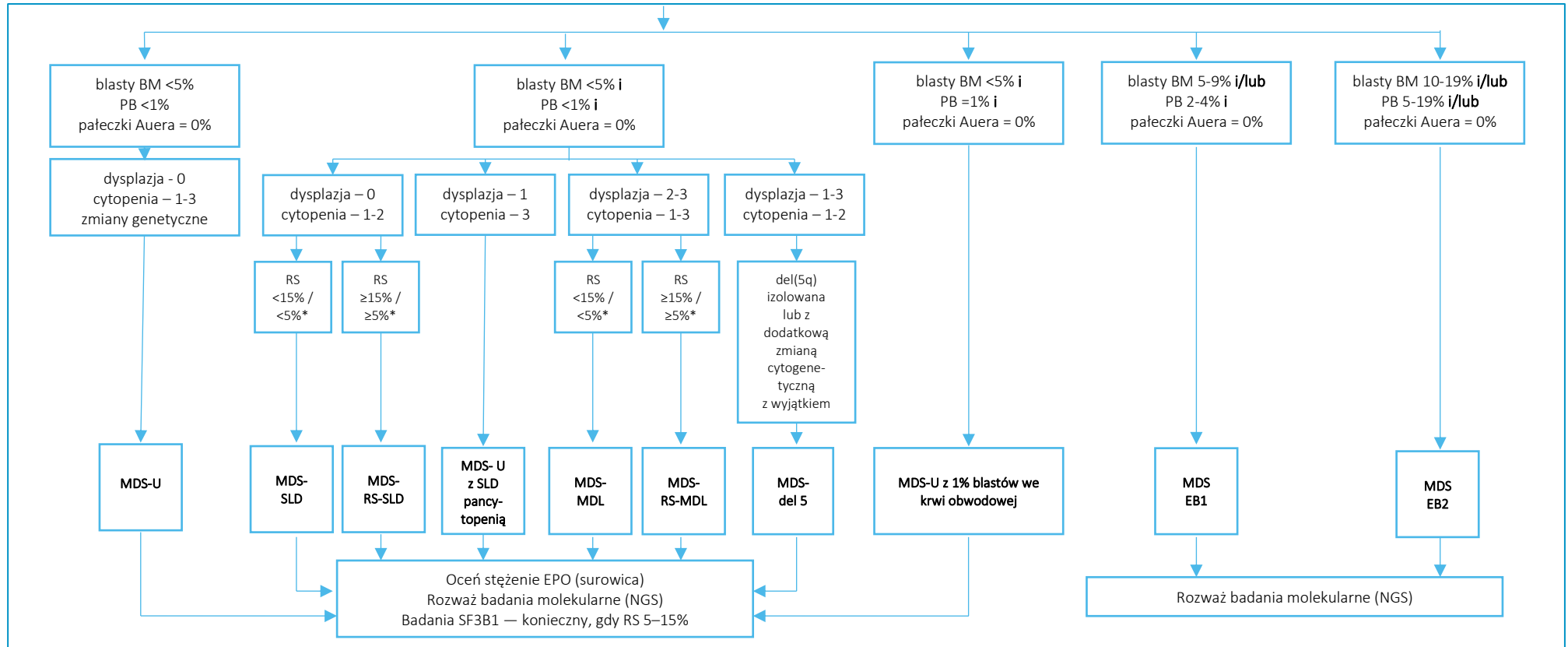
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Rodzaj badania	Materiał/zalecenia dotyczące oceny	Cel	Pozycja badania w diagnostyce
— immunofenotypowanie		mieloidalnej, dojrzałych granulocytach, monocytach, niedojrzałych i dojrzałych komórkach linii limfoidalnej	
Badania molekularne	Szpik (EDTA) ≥2–5 ml	Wykrycie mutacji somatycznych	Rekomendowane
	Skóra, cebulki włosów	Wykrycie mutacji germinalnych	Rekomendowane

LR-MDS — MDS niskiego ryzyka (z ang. *low-risk MDS*); EDTA — kwas wersenowy (z ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*); IHC — immunohistochemia (z ang. *immunohistochemistry*); FISH — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *fluorescence in situ hybridization*).

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania MDS (PALG 2022a).





* - jeżeli mutacja *SF3B1* (z ang. *splicing factor 3b subunit 1*) jest obecna; **AA**— niedokrwistość aplastyczna (z ang. *aplastic anemia*); **ANA**— przeciwciała przeciwjądrowe (*anti-nuclear antibodies*); **anty-dsDNA**— przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (z ang. *anti-double stranded DNA*); **anty-HCV**— oznaczenie przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (z ang. *anti-hepatitis C virus test*); **APTT**— czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *activated partial thromboplastin time*); **BM**— szpik kostny (z ang. *bone marrow*); **BTA**— bezpośredni test antyglobulinowy; **CCUS**— cytopenia klonalna o nieustalonym znaczeniu (z ang. *clonal cytopenia of undetermined significance*); **CHT**— chemioterapia; **CMML**— przewlekła białaczka mielomonocytoza (z ang. *chronic myelomonocytic leukemia*); **CMV**— wirus cytomegalii (z ang. *cytomegalovirus*); **CRP**— białko C-reaktywne (z ang. *C-reactive protein*); **EB**— nadmiar blastów (z ang. *excess blasts*); **EBV**— wirus Epsteina-Bárr (z ang. *Epstein-Bárr virus*); **EPO**— erytropoetyna; **FACS**— badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej (z ang. *fluorescence-activated cell sorting*); **Hb**— hemoglobina; **HBSAg**— oznaczenie antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (z ang. *hepatitis B surface antigen*); **HBV**— wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. *hepatitis B virus*); **HCV**— wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. *hepatitis C virus*); **HIV**— ludzki wirus upośledzenia (niedoboru) odporności (z ang. *human immunodeficiency virus*); **ICUS**— cytopenia idiopatyczna o nieustalonym znaczeniu (z ang. *idiopathic cytopenia of undetermined significance*); **INR**— międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. *international normalized ratio*); **LDH**— dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*); **MDS-del 5**— MDS z delecją 5q; **MLD**— dysplazja wieloliniowa (z ang. *multilineage dysplasia*); **NEU**— bezwzględna liczba neutrofilów; **NGS**— sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. *next-generation sequencing*); **OB**— odczyn Biernackiego; **PB**— krew obwodowa (z ang. *peripheral blood*); **PLT**— płytki krwi (z ang. *platelets*); **PMF**— pierwotne włóknienie szpiku (z ang. *primary myelofibrosis*); **PNH**— nocna napadowa hemoglobinuria (z ang. *pure red cell leukemia*);

Reblozyl (luspatercept)

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

PRCA — wybiórcza aplazja czysto czerwonomórkowa (z ang. *pure red cell leukemia*); **RS**— syderoblasty pierścieniowate (z ang. *ring sideroblasts*); **RT** — radioterapia; **SLD** — dysplazja jednoliniowa (z ang. *single lineage dysplasia*); **T-LGL** — białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (z ang. *T-cell large granular lymphocytic leukemia*); **TIBC**— całkowita zdolność wiązania żelaza (z ang. *total iron-binding capacity*); **TSAT**— nasycenie tranferyny (z ang. *transferrin saturation*); **U** — niesklasyfikowany (z ang. *unclassified*); **USG** — badanie ultrasonograficzne.

Reblozyl (luspatercept)

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

Kryteria rozpoznania MDS obejmują kryteria wstępne, które muszą być spełnione przed przystąpieniem do dalszych badań skierowanych na diagnozę MDS oraz kryteria swoiste dla MDS, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Minimalne kryteria diagnostyczne rozpoznania MDS (PALG 2022a).

Kryteria diagnostyczne	
A. Kryteria wstępne (muszą być spełnione oba)	<ol style="list-style-type: none"> utrzymująca się (≥4 mies.) cytopenia ¹ krwi obwodowej dot. ≥1 linii komórkowej: erytroidalnej, neutrofilowej, płytkowej (w przypadku nadmiaru blastów lub zmian cytogenetycznych związanych z MDS rozpoznania można dokonać bezzwłocznie) wykluczenie innych przyczyn cytopenii/dysplazji ²
B. Kryteria swoiste dla MDS (duże, ≥1 musi być spełnione)	<ol style="list-style-type: none"> dysplazja w ≥10% komórek danej linii komórkowej: erytroidalnej, neutrofilowej, megakariocytowej ³ ≥15% pierścieniowatych syderoblastów lub ≥5% pierścieniowatych syderoblastów przy współistnieniu mutacji <i>SF3B1</i> od 5% do 19% mieloblastów w badaniu cytologicznym szpiku (lub 2-19% mieloblastów we krwi obwodowej) typowe nieprawidłowości chromosomów potwierdzone w konwencjonalnym badaniu cytogenetycznym lub w badaniu FISH ⁴
C. Kryteria dodatkowe – dla pacjentów spełniających 2 kryteria A, ale niespełniających kryteriów B, w przypadku występowania typowego obrazu klinicznego; wymagane jest spełnienie ≥2 kryteriów C	<ol style="list-style-type: none"> nieprawidłowości w badaniu histologicznym i/lub badaniu immunohistochemicznym trepanobiopatów wspierające rozpoznanie MDS ³ nieprawidłowości w badaniu immunofenotypowym komórek szpiku, pod postacią licznych aberrantnych typowych dla MDS fenotypów wskazujących na monoklonalny charakter komórek linii czerwonomórkowej i/lub mieloidalnej dowód klonalności komórek linii mieloidalnej potwierdzony w badaniu molekularnym poprzez stwierdzenie mutacji somatycznych typowych dla MDS ⁵

1 – cytopenia definiowana jako wartości poniżej norm danego laboratorium;

2 – w rzadkich przypadkach MDS może współistnieć z innymi przyczynami cytopenii;

3 – przykłady: skupienia nieprawidłowo zlokalizowanych niedojrzałych prekursorów (ALIP, z ang. *abnormal localized immature precursors*), skupienia komórek blastycznych CD34+, dysplastyczne mikromegakariocyty potwierdzone w badaniu immunohistochemicznym (≥ 10% dysplastycznych megakariocytów);

4 – typowe dla MDS nieprawidłowości chromosomów, np. del(5q), -7 wskazują na rozpoznanie MDS nawet w przypadku nieobecności zmian morfologicznych;

5 – obecność licznych mutacji typowych dla MDS (np. *SF3B1*) zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania MDS lub rozwoju MDS w przyszłości;

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. *fluorescence in situ hybridization*).

Kryteria wstępne obejmują utrzymującą się przez co najmniej 4 miesiące cytopenię krwi obwodowej dotyczącą ≥1 linii komórkowej (erytroidalnej, neutrofilowej, płytkowej) oraz wykluczenie innych możliwych przyczyn tej cytopenii lub obserwowanej dysplazji. Jeśli występują zmiany cytogenetyczne i dysplazja dwuliniowa, wymagane jest utrzymywanie się cytopenii przez co najmniej 2 miesiące (PALG 2022a).

Wyróżnia się cztery kryteria swoiste dla MDS, spośród których stwierdzenie jednego upoważnia do rozpoznania MDS. Obejmują one:

Reblozyl (luspatercept)

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

1. obecność dysplazji w co najmniej 10% komórek danej linii komórkowej (erytroidalnej, neutrofilowej, megakariocytowej);
2. obecność pierścieniowych syderoblastów w co najmniej 15% komórek lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowych z mutacją *SF3B1*;
3. odsetek blastów w szpiku kostnym wynoszący 5-19% (lub 2-19% mieloblastów we krwi obwodowej);
4. obecność typowych zmian cytogenetycznych, takich jak $\text{del}(5q)$, $+8$, $-7/\text{del}(7q)$ (*PALG 2022a*).

Kryteria dodatkowe obejmują badania, które nie są obowiązkowe, ale mogą potwierdzić obecność dysplazji. Mogą być one stosowane u pacjentów spełniających oba kryteria wstępne, ale niespełniających kryteriów swoistych. Obejmują one: nieprawidłowości w badaniach histologicznych i/lub immunohistochemicznych trepanobiopatów wskazujące na MDS; nieprawidłowości w teście immunofenotypowym komórek szpiku kostnego, w postaci licznych nieprawidłowych fenotypów wskazujących na monoklonalny charakter linii erytroidalnych i/lub mieloidalnych; dowód klonalności komórek szpikowych potwierdzony badaniami molekularnymi, poprzez wykrycie mutacji somatycznych typowych dla MDS (*PALG 2022a*).

Dokładne rozpoznanie poszczególnych podtypów MDS zgodnie z klasyfikacją WHO 2022 (omówioną w rozdziale 2.1.1) wymaga uwzględnienia wyników badań cytogenetycznych lub molekularnych.

Diagnostyka różnicowa skupia się w pierwszej kolejności na wykluczeniu pierwotnych pozaszpikowych przyczyn cytopenii, innych nowotworów układu krwiotwórczego a także PRCA, PNH czy przerzutów guzów litych do szpiku kostnego. należy także wykluczyć wrodzone nowotwory mieloidalne, w przypadku wskazującego na nie wywiadu rodzinnego lub osobniczego (*PALG 2022a*). Niedobory i stany chorobowe i stany wywołane ekspozycją na określone grupy substancji, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej MDS zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Diagnostyka różnicowa cytopenii/dysplazji (*PALG 2022a*).

Diagnoza	Szpik/morfologia	Inne badania (surowica)
Niedobór witaminy B12	Megaloidalne formy linii erytroidalnej i granulocytowej, nieregularne kształty jąder erytroblastów, ciątka Howella-Jolly'ego, hipersegmentacja jąder neutrofilów, makrocytoza, pancytopenia, zmniejszona liczba retikulocytów, szpik bogatokomórkowy	↓ witaminy B12 ↓ holotranskobalaminy ↑ MMA ↑ homocysteiny ↑ LDH ↑ bilirubiny
Niedobór kwasu foliowego	Podobne jak przy niedoborze witaminy B12	↓ kwasu foliowego ↑ homocysteiny stężenie MMA w normie

Diagnoza		Szpik/morfologia	Inne badania (surowica)
Zespoły złego odżywiania	jadłowstręt psychiczny	Ubogokomórkowy szpik, możliwa „galaretowata transformacja” szpiku i/lub martwica komórek, liczniejsze histiocyty, akantocyty we krwi obwodowej, niedokrwistość, leukopenia, rzadziej małopłytkowość	↑ cholesterolu ↑ ALT ↓ Mg, Zn, P, K, Na ↓ estrogenu, testosteronu ↓ FT3, FT4
	niedobór miedzi	Pancytopenia, wakuolizacja cytoplazmy linii erytroidalnej i granulocytowej, pierścieniowate syderoblasty	↓ Cu
Ekspozycja na metale ciężkie (m.in. Pb, Hg, Cd, As)		Ubogokomórkowy szpik, obecne pierścieniowate syderoblasty, pancytopenia, nakrapianie zasadochłonne	↑ Pb, Hg, Cd, As
Nadużywanie alkoholu		Wakuolizacja cytoplazmy linii erytroidalnej i granulocytowej, pierścieniowate syderoblasty, hiperplazja linii erytroidalnej, ubogokomórkowy szpik, makrocytoza, pancytopenia; objawy ustępują po odstawieniu alkoholu W marskości wątroby obecne stomatocyty, akantocyty	↑ Fe w surowicy ↑ GGTP
Cytostatyki	większość cytostatyków	Po większych dawkach hipoplazja Regeneracja linii megakariocytowej i erytroidalnej zazwyczaj poprzedza regenerację linii granulocytowej Po małych dawkach odnowa megaloblastyczna, dyserytropoeza	
	hydroksymocznik, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna	Makrocytoza	
Leki przeciwdrgawkowe, przeciwtarczycowe, antybiotyki		Hipoplazja szpiku, dysplazja linii granulocytowej i megakariocytowej, mono-, duo-, pancytopenia	
Izoniazyd, linezolid		Niedokrwistość syderoblastyczna	
Trimetoprim / sulfametaksazol, takrolimus, mykofenolan mofetylu, azatiopryna		Hiposegmentacja jąder neutrofilów, dyserytropoeza	
p _O przeszczepieniu	wątroby	Możliwa trójliniowa dysplazja, makrocytoza erytrocytów	
	allo-HCT	Hipoplastyczny szpik, dyserytropoeza, ryzyko t-MDS/t-AML	
Niedokrwistość aplastyczna		Ubogokomórkowy szpik, obecne głównie limfocyty, niedokrwistość, duo- lub pancytopenia, ↓ retikulocytów	
HLH		Cytopenia, hemofagocytoza, w mniejszym stopniu dysplazja	↑ ferrytyny, TG ↓ fibrynogenu ↑ sCD25 Splenomegalia w badaniach obrazowych
PNH		Cytopenia, ubogo-/normokomórkowy szpik	FACS: ↓ FLAER, CD55, CD59 na granulocytach, monocytach i erytrocytach, ↑ bilirubiny
LGL		Neutropenia, pancytopenia, możliwość hipoplazji szpiku, naciek klonalnych limfocytów T lub NK w szpiku, ziarniste limfocyty we krwi obwodowej	Możliwość dodatniego czynnika reumatoidalnego, splenomegalia w badaniach obrazowych
Wrodzone zespoły niewydolności szpiku (np. anemia Fanconiego)		Cytopenie	Charakterystyczne zmiany genetyczne
Inne nowotwory układu krwiotwórczego (aCML, PMF, CMML)		Dysplazja 1–3-liniowa, włóknienie, niedokrwistość, małopłytkowość, monocytoza > 1 × 10 ⁹ /l (CMML) lub niedojrzałe formy linii granulocytowej > 10% WBC we krwi obwodowej (aCML), lub erytroblasty (PMF)	Mutacja JAK2 V617F, MPL, CALR Spleno- i/lub hepatomegalia w badaniach obrazowych

Reblozyl (luspatercept)

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

Diagnoza	Szpik/morfologia	Inne badania (surowica)
Wrodzone niedokrwistości syderoblastyczne (np. XLSA)	Dysplazja linii erytroidalnej, pierścieniowate syderoblasty, ciałka Pappenheimera, ↓ MCV	Charakterystyczne zmiany genetyczne (np. mutacja ALAS2) ↑ ferrytyna, hepatosplenomegalia

↓ — obniżona wartość; ↑ — zwiększona wartość;

aCML — atypowa przewlekła białaczka szpikowa (z ang. *atypic myelogenous myeloid leukemia*); **ALAS2** — syntetaza kwasu aminolewulinowego (z ang. *5-aminolevulinic acid synthase 2*); **allo-HCT** — allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation*); **ALT** — aminotransferaza alaninowa (z ang. *alanine aminotransferase*); **anty-TG** — przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie; **anty-TPO** — przeciwciała przeciwko tyreoperozydazie; **As** — arsen; **BTA** — bezpośredni test antyglobulinowy; **Ca** — wapń; **Cd** — kadm; **CMML** — przewlekła białaczka mielomonocytoza (z ang. *chronic myelomonocytic leukemia*); **Cu** — miedź; **FACS** — badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej (z ang. *fluorescence-activated cell sorting*); **Fe** — cynk; **FLAER** — alexa 488 proaerolysin variant; **ft3** — wolna trójiodotyronina (z ang. *free triiodothyronine*); **ft4** — wolna tyroksyna (z ang. *free thyroxine*); **G-CSF** — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); **GGTP** — gamma-glutamylotranspeptydaza (z ang. *gamma-glutamyltranspeptidase*); **Hg** — rtęć; **HIV** — ludzki wirus upośledzenia (niedoboru) odporności (z ang. *human immunodeficiency virus*); **HLH** — limfohistiocytoza hemofagocytowa (z ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis*); **K** — potas; **LDH** — dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*); **LGL** — białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów (z ang. *large granular lymphocytic leukemia*); **linia E** — linia czerwono-krwinkowa; **linia G** — linia granulocytowa; **linia M** — linia megakariocytowa; **MCV** — średnia objętość krwinki (z ang. *mean corpuscular volume*); **Mg** — magnez; **MMA** — kwas metylomalony (z ang. *methylmalonic acid*); **MPV** — średnia objętość płytki (z ang. *mean platelet volume*); **OB** — odczyn Biernackiego; **P** — fosfor; **Pb** — ołów; **PCR** — reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. *polymerase chain reaction*); **PDW** — wskaźnik rozpiętości rozkładu objętości płytek (z ang. *platelet distribution width*); **PMF** — pierwotna mielofibroza (z ang. *primary myelofibrosis*); **PNH** — nocna napadawa hemoglobinuria (z ang. *pure red cell leukemia*); **RZS** — reumatoidalne zapalenie stawów; **sCD25** — rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2 (z ang. *soluble interleukin-2 receptor*); **SLE** — toczeń rumieniowaty układowy (z ang. *systemic lupus erythematosus*); **TSH** — hormon stymulujący tarczycę (z ang. *thyroid-stimulating hormone*); **TG** — triglicerydy; **t-MDS/t-AML** — zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa wtórne do wcześniejszego leczenia (z ang. *therapy related myelodysplastic syndromes/therapy related acute myeloid leukemia*); **XLSA** — niedokrwistość syderoblastyczna sprzężona z chromosomem X (z ang. *X-linked sideroblastic anaemia*); **Zn** — cynk.

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny MDS zależy od typu. Wczesne jego postaci, czyli MDS niższego ryzyka mogą początkowo przebiegać bezobjawowo, jednak u większości chorych stwierdza się niedokrwistość, a związana z nią konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych prowadzi do przeładowania żelazem. Ponadto u części chorych pojawia się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia, co w konsekwencji powoduje, że u chorych na MDS niskiego ryzyka często przyczyną zgonów są ciężkie zakażenia lub krwawienia (Dwilewicz-Trojaczek 2023).

W MDS z izolowaną delecją 5q (MDS-5q), które przebiegają powoli, chorują głównie kobiety (również w średnim wieku). W zaawansowanych postaciach (MDS z większą ilością blastów [MDS-IB]) objawy są bardziej nasilone, a transformacja w AML o złym rokowaniu może nastąpić częściej i szybciej (po kilku miesiącach) (Dwilewicz-Trojaczek 2023).

Rokowanie zależy od klasyfikacji ryzyka określonej zgodnie z klasyfikacją IPSS oraz jej wersją zmodyfikowaną (R-IPSS, z ang. *revised IPSS*) (patrz Tabela 8 i Tabela 9). Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS, z ang. *International Prognostic Scoring System*) opiera się na odsetku blastów w szpiku kostnym oraz liczbie cytopenii. Pacjenci mogą być sklasyfikowani do jednej z czterech grup: niskiego ryzyka, pośredniego -1 ryzyka, pośredniego -2 ryzyka oraz wysokiego ryzyka. Ma to kluczowe znaczenie kliniczne,

Reblozyl (luspatercept)

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

ponieważ te grupy są powiązane z przewidywanym całkowitym czasem przeżycia i ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML), a podstawie indeksu IPSS kwalifikuje się chorych do leczenia. Warto ponadto zaznaczyć, że obecność mutacji co najmniej jednego z następujących genów: *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1* lub *ASXL1*, powoduje, że chory przechodzi do kolejnej rokowniczo mniej korzystnej grupy ryzyka według IPSS co ma szczególne znaczenie u chorych pośrednio niskiego ryzyka według IPSS, gdyż pozwala zakwalifikować ich wcześniej do intensywniejszego leczenia (PALG 2022a). Z kolei zgodnie z R-IPSS wprowadzono 5 grup cytogenetycznych oraz nowe, bardziej szczegółowe przedziały dotyczące odsetka blastów w szpiku, stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi i liczby neutrofilów. Pewnym ograniczeniem wskaźników IPSS i IPSS-R jest nieuwzględnienie czynników osobniczych pacjenta tj. wiek, stan ogólny i choroby współistniejące, które są szczególnie ważne przy kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (allo-HCT, z ang. *allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*).

Tabela 8. Ocena rokowania u chorych z MDS w zakresie czasu przeżycia i częstości transformacji w AML, na podstawie klasyfikacji IPSS (Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów IPSS				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
blasty w szpiku (%)	<5	5–10	–	11–20	21–30
kariotyp ^a	korzystny/prawidłowy: -Y, del(5q), sel(20q)	pośredni/inne zmiany	niekorzystny/ złożony: ≥3 nieprawidłowości, zaburzenia chromosomu 7	–	–
cytopenia ^b	0–1	2–3	–	–	–
	Kategoria ryzyka IPSS				
	niskie	średnie 1	średnie 2	wysokie	
liczba punktów IPSS	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥2,5	
mediana czasu przeżycia (lata)	5,7	3,5	1,2	0,4	
częstość transformacji w AML (%)	19	30	65	100	
czas do transformacji w AML u 25% chorych bez leczenia (lata)	9,4	3,3	1,1	0,2	

AML – ostra białaczka szpikowa; IPSS – *International Prognostic Scoring System*

a – cechy korzystne: prawidłowy, -Y, del(5q); cechy niekorzystne: zmiany złożone (≥3), anomalie chromosomu 7; cechy pośrednie: pozostałe;
b – liczba cytopenii (neutrofile <1800/μl, Hb <10 g/dl, płytki <100 000/μl).

Tabela 9. Ocena rokowania u chorych z MDS na podstawie R-IPSS (Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
zmiany cytogenetyczne ^a	bardzo korzystne: -Y, del(11q)	–	korzystne: prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), 2 zmiany w tym del(5q)	–	pośrednie: del(7q), +8, +19, i(17q), inne (1 zmiana), inne (2 zmiany)	-7, inv(3), t(3q), del(3q), 2 zmiany (w tym -7/del7q)	bardzo niekorzystne: >3 zmiany
odsetek blastów w szpiku	≤2%	–	>2% i <5%	–	5–10%	>10%	–
stężenie hemoglobiny	≥10 g/dl	–	≥8 g/dl i <10 g/dl	<8 g/dl	–	–	–
liczba płytek	≥100 000/μl	50–100 000/μl	<50 000/μl	–	–	–	–
bezwzględna liczba neutrofilów	≥800/μl	<800/μl	–	–	–	–	–
Kategoria ryzyka R-IPSS							
	bardzo małe	małe	pośrednie	duże	bardzo duże		
liczba punktów	≤1,5	>1,5 i ≤3	>3 i ≤4,5	>4,5 i ≤6	>6		
odsetek pacjentów obciążonych danym ryzykiem	19%	38%	20%	13%	10%		
mediana czasu przeżycia (lata)	8,8	5,3	3	1,6	0,8		
czas do transformacji w AML u 25% chorych bez leczenia (lata)	nieokreślony (>14,5)	10,8	3,2	1,4	0,73		

a – zmiany cytogenetyczne: bardzo korzystne: -Y, del(11q); korzystne: prawidłowy kariotyp, del(5q), del(12p), del(20q), zmiana podwójna, w tym del(5q); pośrednie: del(7q), +8, +19, i(17q), wszystkie inne pojedyncze lub podwójne klony; niekorzystne: -7, inv(3), t(3q) lub del(3q), zmiany podwójne w tym -7/del(7q); zmiany złożone (3 nieprawidłowości); bardzo niekorzystne: zmiany złożone (>3 nieprawidłowości).

Tabela 10. Ocena rokowania u chorych z MDS niższego ryzyka (Dwilewicz-Trojaczek 2023).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów
niekorzystne zmiany cytogenetyczne ^a	1
wiek ≥60 lat	2
hemoglobina <10 g/dl	1
płytki <50 000/μl	2
płytki ≥50 000/μl	1
blasty w szpiku kostnym ≥4%	1
Suma punktów	Mediana przeżycia (w miesiącach)

Reblozyl (luspatercept)

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

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów
0–2 pkt	80,3
3–4 pkt	26,6
5–7 pkt	14,2

a – inne niż diploidalny kariotyp lub delecja 5q.

Wykazano, że decydujący wpływ na rokowanie chorych ma obecność mutacji *SF3B1*, a nie status RS. Chorzy z podtypem niedokrwistości odpornej na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, z ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*) lub cytopenii odpornej na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD-RS, z ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) z mutacją *SF3B1* żyją istotnie statystycznie dłużej niż chorzy z RARS lub RCMD bez mutacji *SF3B1*. Znamienny wpływ mutacji *SF3B1* na przeżycie jest istotny jedynie w grupie z odsetkiem blastów w szpiku mniej niż 5% i we krwi obwodowej poniżej 1%, bez del(5q), monosomii 7 i zaburzeń chromosomu 3, a także u chorych bez mutacji *EZH2* i *RUNX1* (PALG 2022a).

W badaniach wykazano również, że zależność od przetoczeń KKcz oceniana w dowolnym momencie trwania choroby (definiowana jako konieczność przetoczenia ≥ 1 jednostki KKcz w ciągu 8 tyg.) jest istotnym czynnikiem związanym z krótszym przeżyciem (PALG 2022a). Pacjenci z LR-MDS z niedokrwistością charakteryzują się przewlekłe niskim stężeniem hemoglobiny (mediana 7,8 g/dl w porównaniu do 8,5–12,5 g/dl w innych chorobach związanych z niedokrwistością) przez dłuższy okres czasu, co może potencjalnie pogorszyć ich ogólny stan zdrowia (Boccia 2023, Shenoy 2014, Wittbrodt 2022).

Do niekorzystnych czynników rokowniczych u chorych na MDS należą ponadto podwyższone stężenie ferrytyny, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej i hipoalbuminemia (PALG 2022a).

U wielu pacjentów już w momencie diagnozy MDS rozwinięte są schorzenia kardiologiczne, które mogą się rozwijać lub pogarszać w trakcie choroby, nasilane przez przewlekłą niedokrwistość (Goldberg 2010, Horváth-Puhó 2018). Ponadto pacjenci z LR-MDS są narażeni na progresję choroby do MDS wysokiego ryzyka (HR-MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (Buckstein 2022, Jain 2021), przy czym niedokrwistość i przetoczenia mogą być potencjalnymi czynnikami przyczyniającymi się do tej progresji (Platzbecker 2012). Ogółem LR-MDS jest związane ze zmniejszoną oczekiwaną długością życia w porównaniu z populacją ogólną (Li 2019), a zgon pacjentów z LR-MDS często wynika z powikłań związanych z cytopeniami lub z progresji do HR-MDS albo transformacji w AML (Dayyani 2010, Nachtkamp 2016).

Mediana przeżycia waha się od około 6 lat w przypadku niskiego ryzyka do około 5 miesięcy w przypadku wysokiego ryzyka. Po przeszczepie allogenicznego szpiku kostnego odsetek 5-letnich przeżyć bez nawrotu

choroby wynosi 40–50%. Terapia azacytydyną w grupach o średnim i wysokim ryzyku wydłuża przeżycie o 9–12 miesięcy (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

Wg danych NFZ dotyczących chorych z rozpoznaniem MDS leczonych w ramach systemu ochrony zdrowia finansowanego ze środków publicznych w Polsce w latach 2009-2014, prawdopodobieństwo co najmniej 3-letniego przeżycia całkowitego dla tych chorych wynosiło 89% dla grupy wiekowej 18-44 lat, 48% dla grupy w wieku 65-74 lat oraz jedynie 20% dla grupy chorych ≥ 85 r.ż. (*Budziszewska 2017*).

Tabela 11. Oszacowane 3-letnie i 5-letnie OS chorych sprawozdawanych jako pacjenci z rozpoznaniem MDS, w zależności od grupy wiekowej (*Budziszewska 2017*).

Podgrupa wiekowa	Mediana [mies.]	3-letnie OS (zakres)	5-letnie OS (zakres)
18–44	> 60	89% (85–92)	87% (83–91)
45–54	> 60	72% (67–77)	70% (65–75)
55–64	57	58% (55–61)	49% (46–53)
65–74	31	48% (45–50)	37% (34–40)
75–84	22	37% (35–39)	24% (21–26)
≥ 85	12	20% (17–23)	9% (7–13)

2.6 Epidemiologia

Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

Świat i Europa

Wskaźniki zapadalności na zespoły mielodysplastyczne są szacowane na od 3,2 do 12,4/100,000/rok (*Mądry 2015*), w najnowszych opracowaniach europejskich i północnoamerykańskich najczęściej raportowana jest roczna zapadalność w granicach 4-5/100 000 (*Dwilewicz-Trojaczek 2023, Aster 2023*). Zespoły mielodysplastyczne występują najczęściej u osób w starszym wieku, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi około 70 lat. Rozpoznania stawiane u chorych młodszych, < 50 r.ż. stanowią <10% wszystkich przypadków MDS. Zespoły mielodysplastyczne są szczególnie rzadkie u dzieci, a przypadki MDS obserwowane u pacjentów pediatrycznych są najczęściej związane z wcześniejszym leczeniem lub z predyspozycją genetyczną (*Aster 2023, ESMO 2020*). Ogółem, ryzyko zachorowania na MDS istotnie wzrasta wraz z wiekiem, roczne wskaźniki zapadalności na MDS dla pacjentów w czwartej dekadzie życia oszacowano nad 0,7/100,000, dla osób w wieku 60-69 lat – 8,1/100 000, a ≥ 80 lat – 54,2/100 000 (*SEER*

2017). Większość podtypów MDS występuje częściej u mężczyzn, wyjątkiem jest MDS z delecją 5q- obserwowany częściej u kobiet (Aster 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki zapadalności na MDS z podziałem na płeć i wiek pacjentów.

Tabela 12. Zapadalność na MDS w zależności od płci oraz grupy wiekowej; dane SEER z lat 2013-2017 (SEER 2017)[^].

Podgrupa wiekowa [lata]	Wszyscy pacjenci, wskaźnik zapadalności	Mężczyźni, wskaźnik zapadalności	Kobiety, wskaźnik zapadalności
<40	0,1	0,1	0,1
40-49	0,7	0,7	0,6
50-59	2,0	2,4	1,7
60-69	8,1	10,2	6,1
70-79	26,3	35,7	18,7
≥80	54,2	81,1	38,1

[^] dane z bazy danych SEER prezentującej dane dla pacjentów leczonych w ośrodkach leczniczych w USA w latach 2013-2017.

Polska

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez NFZ, w oparciu o dane pacjentów z danym rozpoznaniem sprawozdanych w ramach systemu ochrony zdrowia finansowanego ze środków publicznych, w 2014 r. współczynnik zapadalności na zespoły mielodysplastyczne był równy 3,8/100 000, a chorobowość oszacowano na 11,5/100 000 (Budziszewska 2017). Z kolei, w analizie przeprowadzonej w 2012 r. na podstawie danych pacjentów leczonych w 21 ośrodkach hematologicznych, koordynowanych jest przez Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, z ang. *Polish Adult Leukemia Group*) surowy współczynnik zapadalności na dowolny podtyp MDS wyniósł 1,95/100 000 osobolat; w tym dla mężczyzn był równy 2,46/100 000 osobolat a dla kobiet – 1,47/100 000 osobolat. Współczynnik chorobowości dla całej analizowanej populacji chorych był równy 6,2/100 000 osobolat, był wyższy dla mężczyzn (6,86/100 000 osobolat) niż dla kobiet (5,58 /100 000 osobolat). Większość przypadków MDS diagnozowano u pacjentów w starszym wieku, tj. >60 r.ż., obserwowane współczynniki zapadalności i chorobowości rosły z każdą kolejną dekadą, osiągając najwyższe wartości u pacjentów w wieku ≥ 80 lat (surowy współczynnik zapadalności: 12,96/100 000 osobolat; współczynnik chorobowości: 40,6/100 000 osobolat). W analizie przeprowadzonej po wykluczeniu pacjentów z MDS z transformacją w AML (podtyp MDS RAEB-t) współczynnik zapadalności wyniósł 2,35/100 000 osobolat dla mężczyzn i 1,27/100 000 osobolat dla kobiet (Drozd-Sokołowska 2016).

W poniższej tabeli przedstawiono surowe współczynniki zapadalności na dowolny podtyp MDS z podziałem na pacjentów wyróżnionych w zależności od płci oraz grupy wiekowej.

Tabela 13. Surowy współczynnik zapadalności na dowolny podtyp MDS; z podziałem na płeć i grupę wiekową; dane PALG z 2012 r. (Drozd-Sokołowska 2016).

Podgrupa wiekowa	Mężczyźni, zapadalność/100 tys. osobolat (95% CI)	Kobiety, zapadalność/100 tys. osobolat (95% CI)	Ogółem, zapadalność/100 tys. osobolat (95% CI)	Mężczyźni vs kobiety, wartość p
20–29	0	0,01 (0,03; 0,32)	0,05 (0,02; 0,16)	-
30–39	0,42 (0,24; 0,72)	0,4 (0,23; 0,7)	0,41 (0,28; 0,6)	0,842
40–49	0,78 (0,5; 1,22)	0,29 (0,14; 0,61)	0,54 (0,37; 0,79)	0,024
50–59	1,31 (0,94; 1,82)	1,34 (0,98; 1,84)	1,33 (1,06; 1,66)	0,729
60–69	5,7 (4,72; 6,88)	5,1 (4,25; 6,11)	5,37 (4,71; 6,12)	0,593
70–79	16,57 (14,17; 19,37)	3,57 (2,73; 4,68)	8,64 (7,55; 9,89)	<0,00001
≥80	28,63 (24,03; 34,11)	6,16 (4,8; 7,9)	12,96 (11,23; 14,95)	<0,00001

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki chorobowości dla MDS z podziałem na płeć oraz grupę wiekową pacjentów.

Tabela 14. Współczynnik chorobowości dla dowolnego podtypu MDS; z podziałem na płeć i grupę wiekową; dane PALG z 2012 r. (Drozd-Sokołowska 2016).

Podgrupa wiekowa	Mężczyźni, zapadalność/100 tys. osobolat (95% CI)	Kobiety, zapadalność/100 tys. osobolat (95% CI)	Ogółem, zapadalność/100 tys. osobolat (95% CI)	Mężczyźni vs kobiety, wartość p
20–29	0,84 (0,57; 1,24)	1,04 (0,73; 1,49)	0,94 (0,72; 1,22)	0,501
30–39	0,58 (0,37; 0,92)	1,26 (0,92; 1,73)	0,91 (0,7; 1,19)	0,009
40–49	2,75 (2,17; 3,5)	2,78 (2,19; 3,54)	2,77 (2,34; 3,28)	0,999
50–59	5,53 (4,72; 6,48)	5,30 (4,52; 6,2)	5,41 (4,84; 6,05)	0,909
60–69	13,56 (12; 15,32)	14,98 (13,47; 16,66)	14,34 (13,23; 15,53)	0,00062
70–79	39,47 (35,67; 43,68)	18,88 (16,79; 21,22)	26,91 (24,92; 29,05)	0,00025
≥80	88,41 (80,01; 97,68)	19,87 (17,3; 22,82)	40,6 (37,44; 44,03)	<0,00001

W analizie przeprowadzonej przez PALG obserwowano częstsze występowanie zespołu mielodysplastycznego u mężczyzn niż u kobiet oraz znaczący wzrost częstości występowania MDS z wiekiem, najwyższe współczynniki zapadalności i chorobowości obserwowano w najstarszych grupach wiekowych, pacjentów ≥ 80 r.ż. Współczynniki zapadalności i chorobowości dla MDS odnotowane w analizie przeprowadzonej przez PALG wśród polskich pacjentów był nieco niższe w porównaniu do analiz prowadzonych w innych krajach, może to być wynikiem nieprawidłowego i opóźnionego diagnozowania zespołu

mielodysplastycznego w Polsce lub różnic w częstości występowania MDS pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi i narodowościami (Drozd-Sokołowska 2016).

Wg analizy przeprowadzonej przez PALG, najczęściej rozpoznawanym w Polsce podtypem MDS była oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją (RCMD, z ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), stanowiąca 30,3% nowo rozpoznanych przypadków MDS oraz 28,8% wszystkich potwierdzonych przypadków MDS (Drozd-Sokołowska 2016).

W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów leczonych w odpowiednich ośrodkach hematologicznych, koordynowanych przez PALG, u których postawiono rozpoznania poszczególnych podtypów MDS.

Tabela 15. Liczba pacjentów z poszczególnymi podtypami MDS; dane PALG z 2012 r. (Drozd-Sokołowska 2016).

Podtyp MDS	Nowo rozpoznane przypadki MDS		Wszystkie potwierdzone przypadki MDS	
	Mężczyźni, n (%)	Kobiety, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Kobiety, n (%)
Zespół 5q-	23 (5%)	25 (8,6%)	25 (2%)	108 (9,7%)
RCUD	50 (10,9%)	23 (7,9%)	217 (17%)	284 (25,6%)
RARS	14 (3,1%)	36 (12,3%)	20 (1,6%)	78 (7%)
RCMD	149 (32,5%)	78 (26,7%)	419 (32,8%)	269 (24,3%)
MDS-U	58 (12,7%)	15 (5,1%)	144 (11,3%)	67 (6%)
RAEB1	79 (17,2%)	56 (19,2%)	229 (17,9%)	93 (8,4%)
RAEB2	66 (14,5%)	20 (6,8%)	180 (14%)	100 (9,1%)
RAEBt	19 (4,1%)	39 (13,4%)	44 (3,4%)	110 (9,9%)
Ogółem	458 (100%)	292 (100%)	1278 (100%)	1109 (100%)

RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (z ang. *refractory cytopenia with unilineage dysplasia*); RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (z ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*); RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (z ang. *refractory anemia with multilineage dysplasia*); MDS-U – MDS niesklasyfikowany (z ang. *MDS unclassified*); RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (z ang. *refractory anemia with excess blasts*); RAEBt – oporna na leczenie anemia z transformacją blastyczną (z ang. *refractory anemia with excess of blasts in transformation*).

Niedokrwistość w przebiegu zespołu mielodysplastycznego

Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią występującą w przebiegu zespołu mielodysplastycznego, w momencie diagnozy MDS jest obecna u 80-85% pacjentów. Najczęściej niedokrwistość związana z MDS ma charakter normocytarny lub makrocytarny. Rzadziej występuje niedokrwistość mikrocytarna, które może być wynikiem nabytej lub wrodzonej hemoglobinopatii lub współistniejącego niedoboru żelaza. Neutropenia występuje u 40% pacjentów w momencie diagnozy MDS, a w dalszym przebiegu choroby rozwija się u znacznej większości chorych. Z kolei, małopłytkowość obserwuje się w 35-45% przypadków zespołu mielodysplastycznego (Steensma 2006).

Reblozyl (luspatercept)

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

W analizie pacjentów z rozpoznaniem MDS, przeprowadzonej przez sekcję MDS Stowarzyszenia Polskiej Grupy Ds. Białaczek u Dorosłych (PALG) uwzględniono 966 chorych leczonych w jednym z 24 ośrodków hematologicznych w Polsce w latach 2008-2009. W momencie rozpoznania MDS, u zdecydowanej większości (84,9%) pacjentów stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 6-11,9 g/dl, a wartość hemoglobiny ≥ 12 g/dl obserwowano jedynie u 10,0% chorych. Ogółem, 44,4% chorych w analizowanej populacji było zależnych od powtarzanych transfuzji KKCz. Obniżenie liczby płytek krwi < 100 tys./ μ l obserwowano u 41,1% pacjentów, a neutropenia (ANC $< 1500/\mu$ l) występowała u 45,0% chorych (Mądry 2015).

Tabela 16. Występowanie cytopenii u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym; dane MDS-PALG z lat 2008-2009 (Mądry 2015).

Parametr	Charakterystyka pacjentów
Stężenie Hb, n/N (%)	$\geq 12,0$ g/dl: 94/940 (10,0%) 9–11,9 g/dl: 404/940 (43,0%) 6–8,9: 394/940 (41,9%) <6,0: 48/940 (5,1%)
Zależność od przetoczeń KKCz, n/N (%)	Tak: 429/966 (44,4%) Nie 537/966 (55,6%)
PLT, n/N (%)	>100 tys./ μ l: 571/938 (60,9%) 51–100 tys./ μ l: 188/938 (20,0%) 20–50 tys./ μ l: 106/938 (11,3%) <20 tys./ μ l: 73/938 (7,8%)
ANC, n/N (%)	$\geq 1500/\mu$ l: 493/896 (55,0%) 500–1400/ μ l: 302/896 (33,7%) <500/ μ l: 101/896 (11,3%)

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na zespoły mielodysplastyczne (MDS) stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Zespoły mielodysplastyczne (MDS) są przyczyną uciążliwych objawów i prowadzą do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10: D46 (Zespoły mielodysplastyczne) w 2023 roku wydano 828 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 14 746. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim, jednak w latach 2018-2023 nie zaobserwowano wyraźnego trendu wzrastającego ani malejącego w zakresie absencji chorobowej pacjentów z rozpoznaniem D46, liczba wydawanych zaświadczeń lekarskich wahała się

w granicach od 654 do 828, a całkowita liczba dni absencji chorobowej wynosiła od 11 969 do 14 746 (ZUS 2024). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D46 (ZUS 2024).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	14 746	828
2022	11 969	654
2021	13 701	673
2020	12 969	682
2019	13 360	793
2018	14 724	780

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania D46 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 33 osoby. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 17 osób. Zanotowano, że w 2023 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych oraz zbliżoną liczbę orzeczeń ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem D46 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: D46 (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	33	16	16	1	17	10	7	-
2022	26	16	10	-	16	10	6	-
2021	29	19	9	1	18	8	10	-
2020	28	17	11	-	14	11	3	-
2019	26	16	10	-	16	11	5	-
2018	22	14	7	1	13	7	5	1

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy

o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 23 pierwszorazowe i 43 ponowne orzeczenia rentowne. Warto zauważyć, że wartości te są zbliżona względem lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych dla rozpoznania D46 (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2023	23	18	5	-	43	29	12	2
2022	24	17	6	1	52	33	18	1
2021	20	15	5	-	46	28	18	-
2020	21	14	5	2	45	29	16	-
2019	22	15	6	1	40	22	17	1
2018	18	11	7	-	52	30	21	1
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2023	3	2	1	-	4	3	-	1
2022	2	2	-	-	4	3	-	1
2021	-	-	-	-	4	1	3	-
2020	-	-	-	-	7	5	2	-
2019	1	1	-	-	10	6	3	1
2018	1	1	-	-	7	4	2	1
całkowita niezdolność do pracy								
2023	15	12	3	-	25	17	7	1
2022	19	15	3	1	22	18	4	-
2021	12	10	2	-	24	16	8	-
2020	13	9	2	2	18	13	5	-
2019	13	9	3	1	15	12	3	-
2018	12	8	4	-	24	16	8	-
częściowa niezdolność do pracy								
2023	5	4	1	-	14	9	5	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	3	-	3	-	26	12	14	-
2021	8	5	3	-	18	11	7	-
2020	8	5	3	-	20	11	9	-
2019	8	5	3	-	15	4	11	-
2018	5	2	3	-	21	10	11	-

Chorzy z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania D46 przyznano 2 osobom (2 kobietom). Liczba orzeczeń była zbliżona w stosunku do lat poprzednich, w roku 2022 rentę socjalną przyznano 3 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 20. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: D46 (ZUS 2024).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	2	2	-	-
2022	3	2	1	-
2021	3	1	2	-
2020	4	3	1	-
2019	3	2	1	-
2018	1	-	1	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). W ramach rozliczeń wyróżniono grupę S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę S02 – choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem nowotworów mielodysplastycznych (dla rozpoznań D46.9 – zespół mielodysplastyczny, nie określony oraz D46.7 – inne zespoły mielodysplastyczne). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 21. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu nowotworów mielodysplastycznych (JGP 2024).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodami ICD-10: D46.7, D46.9	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodami ICD-10: D46.7, D46.9 [zł]
2022	4 367	5 381	42 685,37	267	11 396 993,79
2021	3 868	4 554	33 253,44	256	8 512 880,64
2020	3 447	3 969	26 192,63	223	5 840 956,49
2019	3 752	4 309	25 284,52	255	6 447 552,60
2018	3 671	4 211	23 279,86	233	5 424 207,38

Na podstawie danych sprawozdawanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia na portalu statystycznym JGP oszacowano koszty związane z leczeniem nowotworów mielodysplastycznych w latach 2017-2022 w ramach programu lekowego: B.84 „Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)”. Do programu lekowego kwalifikowano dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z izolowaną delecją 5q. W ramach programu chorzy otrzymywali lenalidomid, pod warunkiem, że inne sposoby leczenia były niewystarczające lub niewłaściwe. Należy zauważyć, że w 2022 roku koszty refundacji leków w ramach wymienionego programu lekowego wyniosły 6 109 416,66 zł i były niższe w porównaniu do lat poprzednich (2018-2021), w których liczba leczonych pacjentów oraz całkowita kwota refundacji utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Z końcem 2022 roku program lekowy B.84 wycofano, a lenalidomid został przeniesiony do katalogu chemioterapii.

Szczegółowe dane dotyczące leczenia w ramach programu lekowego B.84 w latach 2017-2022, pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 22. Koszty leczenia w ramach programu lekowego B.84, rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2014).

Program lekowy	Rok	Liczba pacjentów	Suma całkowita kwoty refundacji NFZ
B.84	2022	161	6 109 416,66 zł
	2021	142	14 905 127,24 zł
	2020	152	15 712 259,49 zł
	2019	160	14 232 231,83 zł
	2018	155	14 780 658,03 zł
	2017	116	5 989 027,46 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Program lekowy	Rok	Liczba pacjentów	Suma całkowita kwoty refundacji NFZ
		Suma	71 728 720,71 zł

Od stycznia 2023 r. wprowadzono nowy program lekowy w ramach którego leczono pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji: program B.142: „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (D46.1)”. Do programu kwalifikowano pacjentów dorosłych z niedokrwistością zależną od przetoczeń, z MDS o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, z syderoblastami pierścieniowymi, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropozę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. W ramach programu chorzy otrzymywali luspatercept. Nie odnaleziono danych udostępnionych przez NFZ, dotyczących leczenia w ramach programu lekowego B.142, rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

Na portalu statystycznym JGP w katalogu świadczeń odrębnych odnaleziono także informacje na temat kosztów hospitalizacji związanych z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin. Na podstawie dostępnych danych oszacowano koszty wymienionego świadczenia dla lat 2021-2022 dla rozpoznań: D46.9 – zespół mielodysplastyczny, nie określony oraz D46.7 – inne zespoły mielodysplastyczne. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Koszty hospitalizacji związanych z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin, rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu nowotworów mielodysplastycznych (JGP 2024).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodami ICD-10: D46.7, D46.9	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodami ICD-10: D46.7, D46.9 [zł]
2022	3 386	8 188	5 370,41	754	4 049 289,14
2021	3 455	8 620	3 604,95	767	2 764 996,65

Wg danych z Polskiego Rejestru MDS, 47% chorych w momencie rozpoznawania, a w trakcie dalszej obserwacji – 68% chorych (46% z MDS niższego ryzyka) jest uzależnionych od przetoczeń KKCz (*Budzińska 2021*). Konieczność wykonywania powtarzanych transfuzji KKCz jest związana z szeregiem negatywnych skutków dla pacjentów: zwiększoną śmiertelnością, ryzykiem rozwoju przeładowania żelazem, powodującego uszkodzenie wątroby, serca i stawów oraz upośledzenie odporności, skróceniem czasu do wystąpienia ostrej białaczki i pogorszeniem jakości życia pacjentów, m.in. z powodu częstych, trwających co najmniej dobę wizyt w szpitalu. Powtarzające się, co najmniej 24-godzinne pobytu

w szpitalu związane z przetoczeniem KKCz, mogą prowadzić także do przeciążenia oddziałów hematologicznych oraz internistycznych (PALG 2022b, Buckstein 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej przez pacjentów z MDS otrzymujących vs nieotrzymujących powtarzanych przetoczeń KKCz, na podstawie 3-letniej obserwacji pacjentów z nowo rozpoznany zespół mielodysplastyczny, leczonych w USA.

Tabela 24. Zestawienie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej przez pacjentów z MDS otrzymujących vs nieotrzymujących przetoczeń; dane 3-letnie na podstawie danych z USA (Lucioni 2013).

Parametr	Pacjenci zależni od przetoczeń	Pacjenci niezależni od przetoczeń
Liczba pacjentów hospitalizowanych \geq jednokrotnie, n (%)	187 (91%)	206 (67%)
Liczba hospitalizacji na jednego pacjenta, średnia	3,7	1,8
Czas pobytu pacjenta w szpitalu, średnia (SD)	7,2	4,7
Liczba pacjentów z \geq jednokrotną wizytą na oddziale ratunkowym, n (%)	180 (88%)	227 (74%)
Liczba wizyt na oddziale ratunkowym na jednego pacjenta, średnia	4,2	3,3
Liczba pacjentów z \geq jednokrotną wizytą ambulatoryjną, n (%)	201 (98%)	292 (95%)
Liczba wizyt ambulatoryjnych na jednego pacjenta, średnia	29,7	19,7
Liczba pacjentów z \geq jednokrotną wizytą w gabinecie lekarskim, n (%)	196 (96%)	295 (96%)
Liczba wizyt w gabinecie lekarskim na jednego pacjenta, średnia	42,3	35,6
Liczba pacjentów, którzy otrzymali hematopoetyczne czynniki wzrostu, n (%)	122 (59%)	81 (26%)

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Jedyną możliwością wyleczenia MDS jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego, dostępne dla niewielkiej grupy pacjentów z chorobą wyższego ryzyka, bez przeciwwskazań do takiej procedury (z powodu wieku lub chorób współistniejących), u pozostałych chorych MDS stanowi chorobę przewlekłą, prowadzącą do znacznego i postępującego pogorszenia funkcjonowania chorych. W związku z tym, dla pacjentów z MDS wyższego ryzyka najważniejszymi celami terapii są: modyfikacja przebiegu choroby, zmniejszenie ryzyka progresji do AML i wydłużenie przeżycia, chociaż jakość życia pacjentów także powinna być brana pod uwagę przy wyborze postępowania. Z kolei, u chorych z MDS niższego ryzyka leczenie ma na celu przede wszystkim poprawę w zakresie występujących cytopenii, wydłużenie przeżycia oraz poprawę lub utrzymanie codziennego funkcjonowania i związanej ze zdrowiem jakości życia (Oliva 2021, Stauder 2017).

U większości chorych z MDS, w przebiegu choroby, obserwuje się znacznie gorszą jakość życia w porównaniu do populacji ogólnej, co w znacznym stopniu jest związane z występującymi objawami chorobowymi (Stauder 2017). Objawem najczęściej występującym w przebiegu MDS jest nasilone zmęczenie, zakłócające zdolność pacjentów do udziału w codziennych aktywnościach. Występowanie zmęczenia nie może być wytłumaczone jedynie przez niedokrwistość obserwowaną u większości pacjentów z MDS, przyczyniają się do niego także inne czynniki, takie jak stan zapalny, stres oksydacyjny, upośledzenie funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia snu, czynniki psychospołeczne czy powikłania terapii. Do innych uciążliwych objawów, zgłaszanych przez chorych należą: siniaczenia i krwawienia, poty nocne, bóle kości, gorączka, wysypka, niezamierzona utrata masy ciała i nawracające zakażenia (Steensma 2008, Brownstein 2020). Negatywny wpływ na jakość życia pacjentów ma także obciążenie emocjonalne związane z chorobą (w tym zaburzenia lękowe i depresyjne) oraz obciążenia związane z leczeniem MDS, wymagające częstych wizyt u lekarza i związane z ryzykiem występowania skutków ubocznych terapii (Schuler 2007).

Negatywny wpływ choroby na jakość życia obserwowany jest w całej populacji pacjentów z MDS, jednak szczególnie istotne pogorszenie jakości życia występuje u pacjentów w zaawansowanym wieku, płci żeńskiej, z chorobami współistniejącymi, z wysokim BMI, w złym stanie sprawności (wg skali Karnofsky'ego), z niskim stężeniem hemoglobiny, z wysokim stężeniem ferrytyny (wskaźnik nadmiaru żelaza w organizmie lub stanu zapalnego) oraz z niedokrwistością zależną od przetoczeń. Należy zaznaczyć, że przetoczenia KKCz są istotnym elementem leczenia wspomagającego MDS, jednak nie ustalono optymalnego schematu transfuzji, a powtarzane przetoczenia KKCz wywierają negatywny wpływ na jakość życia chorych i są związane z ryzykiem powikłań, takich jak przeładowanie żelazem, reakcje alergiczne lub autoimmunologiczne, zakażenia, niewydolność narządowa i inne (Stauder 2017, Buckstein 2023). Ponadto, u pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz obserwuje się istotnie krótsze przeżycie całkowite i skrócenie czasu do wystąpienia ostrej białaczki szpikowej w porównaniu do chorych niewymagających transfuzji oraz pogorszenie jakości i komfortu życia pacjentów, spowodowane m.in. częstymi, trwającymi co najmniej dobę wizytami w szpitalu (PALG 2022b, Budziszewska 2021). U każdego pacjenta konieczna jest ocena korzyści i zagrożeń takiego postępowania i ścisłe monitorowanie pod kątem powikłań terapii; można rozważyć także zastosowanie leków chelatujących żelazo lub zastosować restrykcyjne podejście do przetoczeń, utrzymując stężenia ferrytyny na odpowiednio niskim poziomie. Ponadto, korzystne może być zastosowanie leków zmniejszających zapotrzebowanie na transfuzje, a w przypadku ich zastosowania na wczesnym etapie choroby także opóźniających konieczność rozpoczęcia przetoczeń KKCz, takich jak czynniki pobudzające erytropoezę lub luspatercept (Stojkov 2023). Ogółem, zarówno

skuteczne leczenie niedokrwistości, jak i zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz mogą przyczynić się do poprawy lub utrzymania jakości życia u pacjentów z MDS (*Stauder 2017*).

Zarówno wśród pacjentów z MDS niższego ryzyka, jak i u chorych z chorobą wyższego ryzyka obserwuje się znacznie gorszą jakość życia oraz większe nasilenie najważniejszego objawu klinicznego MDS, tj. zmęczenia, w porównaniu do populacji ogólnej (*Oliva 2021, Eficace 2019*). Jednak, zauważalne są różnice w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz nasilenia zmęczenia występujące w zależności od kategorii ryzyka wg IPSS-R – najgorszą jakość życia oraz największe nasilenie zmęczenia obserwowano wśród pacjentów z MDS bardzo wysokiego ryzyka, co może być wynikiem najbardziej zaawansowanych cytopenii oraz objawów mediowanych przez cytokiny uwalnianie przez liczne blasty występujące u tych chorych (*Eficace 2019, Abel 2016, Abel 2023*).

Wśród pacjentów z MDS niższego ryzyka wg IPSS-R, u dużego odsetka chorych obserwuje się umiarkowane lub poważne problemy w następujących aspektach jakości życia: nasilenie bólu/dyskomfortu i nasilenie lęku/depresji oraz ograniczenie mobilności i codziennych aktywności. Pacjenci najrzadziej zgłaszają istotne problemy w zakresie samoopieki. Klinicznie istotne ograniczenia w wymienionych powyżej aspektach występują znacznie częściej u pacjentów w starszym wieku, z nasilonymi chorobami współistniejącymi, z niedokrwistością oraz u chorych wymagających przetoczeń KKCz. W każdej grupie chorych wymienione powyżej ograniczenia mają istotnie większe nasilenie wśród pacjentów z MDS w porównaniu do odpowiedniej populacji referencyjnej dopasowanej pod względem płci i wieku, co wskazuje na istotny, negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów, występujący niezależnie od innych nieprawidłowości, nakładający się m.in. na ograniczenia związane z podeszłym wiekiem, charakterystycznym dla dużej części chorych z MDS (*Stauder 2017*).

2.9 Leczenie nowotworów mielodysplastycznych

Celem leczenia MDS jest wyleczenie, wydłużenie przeżycia lub poprawa jakości życia, kontrola objawów związanych z cytopenią i zmniejszenie odsetka chorych z progresją do AML. Metoda leczenia zależy od stanu sprawności i wieku chorego oraz od kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS, WPSS i najczęściej stosowanej IPSS-R (klasyfikacje te opisano w rozdziale 2.5), które uwzględniają odsetek blastów w szpiku, zmiany cytogenetyczne oraz liczbę i głębokość cytopenii. Ze względu na wybór leczenia MDS dzieli się na 2 kategorie: niższego ryzyka ($\leq 3,5$ pkt wg IPSS-R) i wyższego ryzyka ($> 3,5$ pkt wg IPSS-R). Osoby z bezobjawowymi cytopeniami niewielkiego stopnia zaliczone do grupy niższego ryzyka bez

niekorzystnych zmian cytogenetycznych i z blastozą <5% mogą pozostawać bez leczenia (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

Leczenie zasadnicze

Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie chorych na MDS jest **allo-HCT**, które jest stosowane u chorych w wieku do 70 lat lub starszych w dobrym stanie sprawności ogólnej i bez istotnych chorób współistniejących, z grup wyższego ryzyka. Allo-HCT można też rozważyć u wybranych chorych z grupy niższego ryzyka z zależnością od przetoczeń i opornością na inne metody leczenia. W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do kondycjonowania mieloablacyjnego stosuje się kondycjonowanie zredukowane (RIC). U chorych z odsetkiem blastów w szpiku $\geq 10\%$ przed allo-HCT należy rozważyć chemioterapię indukującą remisję lub azacytydynę (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

Intensywna chemioterapia indukująca zalecana jest szczególnie jako terapia pomostowa do allo-HCT u chorych do 65–70 r.ż., z $\geq 10\%$ mieloblastów w szpiku bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych, w dobrym stanie sprawności ogólnej i bez istotnych chorób współistniejących. U chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do allo-HCT, z grupy wyższego ryzyka stosowane są **leki hipometylujące (HMA) – azacytydyna i decytabina**. HMA są zalecane również jako jedna z opcji leczenia drugiej linii u objawowych chorych z grupy niższego ryzyka (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

Leki pobudzające erytropoezę (ESA, z ang. erythroid-stimulating agents) stosowane są u chorych z grupy niższego ryzyka, z Hb <10 g/dl, ze stężeniem endogennej erytropoetyny (EPO) <500 IU/l i/lub wymagających przetoczeń <2 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)/miesiąc. W przypadku braku odpowiedzi na ich zastosowanie lub u chorych na MDS z RS należy rozważyć dołączenie czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (G-CSF). ESA można rozważyć też u chorych z EPO ≥ 500 IU/l i wymagających przetoczeń ≥ 2 j. KKCz miesięcznie (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*).

W razie niepowodzenia leczenia ESA zaleca się luspatercept, leczenie immunosupresyjne, ew. lenalidomid +/- ESA, HMA lub leczenie w ramach badań klinicznych. **Luspatercept** stosowany jest w niedokrwistości zależnej od przetoczeń KKCz w przebiegu MDS z RS niższego ryzyka po niepowodzeniu leczenia ESA. **Skojarzone leczenie immunosupresyjne** – globulina antytymocytowa (ATG) i cyklosporyna może być rozważone u chorych <60 r.ż., z odsetkiem blastów <5%, hipoplastycznym MDS, prawidłowym kariotypem, obecnością HLA-DR15 i krótką zależnością od przetoczeń KKCz (<6 mies.) lub z obecnym klonem PNH (nocną napadową hemoglobinurią), którzy nie kwalifikują się do leczenia ESA lub są oporni na

ESA. Zastosowanie **lenalidomidu** zaleca się w MDS-5q, jednak może być także rozważone w leczeniu drugiej linii u chorych bez del(5q) (Dwilewicz-Trojaczek 2023).

Leczenie wspomagające

W leczeniu niedokrwistości podstawową metodą są przetoczenia KKCz ubogoleukocytarnego. W leczeniu neutropenii u chorych z MDS niższego ryzyka z nawracającymi zakażeniami można rozważyć G-CSF, a u wybranych chorych (m.in. z nawracającymi zakażeniami, podczas intensywnego leczenia) również profilaktykę przeciwdrobnoustrojową. W leczeniu skazy krwotocznej małopłytkowej stosuje się przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP) ubogoleukocytarnego. W głębokiej lub odpornej na przetoczenia KKP małopłytkowości ryzyko krwawienia mogą zmniejszyć leki przeciwfibrinolityczne (np. kwas traneksamowy). W MDS niższego ryzyka można rozważyć zastosowanie agonisty receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag). Zastosowanie leków chelatujących żelazo (deferoksamina lub deferyroks) należy rozważyć u chorych z przeładowaniem żelazem (stężenie ferrytyny >1000 µg/l, po przetoczeniu ≥20–25 j. KKCz) z grupy niższego ryzyka oraz kwalifikowanych do HCT (Dwilewicz-Trojaczek 2023).

2.9.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie ocenia się zgodnie z kryteriami *International Working Group* (IWG) z 2006 roku (Tabela 25), zmodyfikowanymi w 2018 roku dla pacjentów z MDS-LR (Tabela 26). Tak określone odpowiedzi obejmują wzrost liczby komórek krwi, zmniejszenie liczby transfuzji lub niezależność od transfuzji oraz zmniejszenie odsetka blastów w szpiku kostnym.

Tabela 25. Kryteria odpowiedzi na leczenie dla MDS określone przez IWG z 2006 r. (PALG 2022).

Kategoria	Kryteria odpowiedzi
remisja całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> w kolejnych biopsjach aspiracyjnych szpiku: <5% blastów, prawidłowo dojrzewające komórki wszystkich linii krwiotwórczych, dopuszczalna przetrwała dysplazja parametry krwi obwodowej utrzymujące się ≥4 tyg.: Hb >11 g/dl (bez przetoczeń KKCz, bez stosowania erytropoetyny), neutrofile ≥1500/µl (bez stosowania G-CSF lub GM-CSF), płytki krwi ≥100 000/µl (bez przetoczeń KKP), bez blastów, bez cech dysplazji
remisja częściowa (PR) ^a	<ul style="list-style-type: none"> spełnione kryteria CR, z wyjątkiem liczby blastów w szpiku – zmniejszenie o ≥50%
choroba stabilna ^a	<ul style="list-style-type: none"> niespełnione kryteria PR, lecz bez progresji choroby
niepowodzenie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> zgon spowodowany progresją choroby, definiowaną jako nasilenie cytopenii, wzrost liczby blastów w szpiku, postęp choroby do postaci bardziej zaawansowanej

Kategoria	Kryteria odpowiedzi
nawrót choroby po osiągnięciu CR lub PR	<p>spełniony ≥ 1 z poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost liczby blastów w szpiku do wartości sprzed leczenia zmniejszenie o $\geq 50\%$ maksymalnej liczby neutrofilów albo płytek krwi uzyskanych w fazie CR lub PR zmniejszenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl lub nawrót zależności od przetoczeń KKCz
progresja choroby	<p>w zależności od wyjściowego odsetka blastów w szpiku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <5% – wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ lub wzrost odsetka do >5% 5–10% – wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ lub wzrost odsetka do >10% 10–20% – wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ lub wzrost odsetka do >20% 20–30% – wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ lub wzrost odsetka do >30% <p>spełniony ≥ 1 z poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie o $\geq 50\%$ maksymalnej liczby neutrofilów albo płytek krwi uzyskanych w fazie CR lub PR zmniejszenie stężenia Hb o ≥ 2 g/dl nawrót zależności od przetoczeń KKCz
poprawa hematologiczna [HI] ^a	
odpowiedź czerwonokrwinkowa [HI-E] (Hb przed leczeniem <11 g/dl)	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz (przy stężeniu Hb ≤ 9 g/dl) o ≥ 4 w ciągu 8 tyg.
odpowiedź płytkowa [HI-PLT] (liczba płytek krwi przed leczeniem <100 000/ μ l)	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie liczby płytek o ≥ 30 000/μl (30 G/l) (dla wartości wyjściowych >20 000/μl [20 G/l]) zwiększenie liczby płytek o $\geq 100\%$ (z <20 000/μl [20 G/l] przed leczeniem do >20 000/μl [20 G/l] po leczeniu)
odpowiedź neutrofilowa [HI-G] (liczba neutrofilów przed leczeniem <1000/ μ l)	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie liczby neutrofilów o $\geq 100\%$ i o >500/μl (0,5 G/l)

a – powinna trwać ≥ 8 tygodni.

Tabela 26. Kryteria odpowiedzi na leczenie dla MDS określone w zrewidowanej klasyfikacji IWG z 2018r. (PALG 2022).

Kryteria przed leczeniem	Kryteria odpowiedzi
<p>odpowiedź czerwonokrwinkowa [HI-E]</p> <ul style="list-style-type: none"> NTD: 0 KKCz w ciągu 16 tyg. LTB: 3-7 KKCz w ciągu 16 tyg. w ≥ 2 przetoczeniach; maksymalnie 3 w ciągu 8 tyg. HTB: ≥ 8 KKCz w ciągu 16 tyg.; ≥ 4 przetoczenia w ciągu 8 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź HI-E: ≥ 2 kolejne pomiary stężenia Hb z zwiększeniem o $\geq 1,5$ g/dl przez minimum 8 tyg. w okresie obserwacji 16-24 tyg. odpowiedź HI-E: uniezależnienie od przetoczeń przez minimum 8 tyg. w okresie obserwacji 16-24 tyg. odpowiedź główna (<i>major HI-E</i>): uniezależnienie od przetoczeń przez okres minimum 8 tyg. w okresie obserwacji 16-24 tyg. odpowiedź drugorzędowa (<i>minor HI-E</i>): zmniejszenie o $\geq 50\%$ KKCz przez okres minimum 16 tyg.
<ul style="list-style-type: none"> liczby płytek pomiędzy 20 000/μl (20 G/l) a <100 000/μl (100 G/l) 	<ul style="list-style-type: none"> bezwzględny wzrost o ≥ 30 000/μl (30 G/l)

	Kryteria przed leczeniem	Kryteria odpowiedzi
odpowiedź płytkowa	<ul style="list-style-type: none"> liczby płytek pomiędzy 0 a <20 000/μl (20 G/l) 	<ul style="list-style-type: none"> wzrost o >20 000/μl (20 G/l) i o \geq100%
odpowiedź neutrofilowa	<ul style="list-style-type: none"> liczba neutrofilów < 1 000 μl (1,0 G/l) 	<ul style="list-style-type: none"> wzrost o \geq100% i bezwzględny wzrost o >500/μl (0,5 G/l)

LTB – niskie obciążenie przetoczeniami (z ang. *low transfusion burden*); NTD – niezależni od przetoczeń (z ang. *not transfusion dependent*).

2.9.2 Wytyczne kliniczne

W dniu 23.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia nowotworów (zespołów mielodysplastycznych). Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024, w języku polskim lub angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), 2021 (*PALG 2022*);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2020, (*PTOK 2020*);
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024, (NCCN 3.2024)*;
- *British Society of Hematology (BSH), 2021 (BSH 2021)*;
- *European Society of Medical Oncology, 2020 (ESMO 2020)*.

Poniżej zaprezentowano omówienie odnalezionych wytycznych, w podziale na linie leczenia a Tabela 27 prezentuje ich pełną treść, gdzie w nawiasach kwadratowych podano przypisaną im jakość dowodów naukowych/siłę rekomendacji (omówienie klasyfikacji dowodów naukowych i rekomendacji stosowanych przez poszczególne organizacje zamieszczono w załączniku w rozdziale 11.1).

Leczenie I linii

Prawie wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają luspatercept w leczeniu chorych na MDS z grupy niższego ryzyka, przy czym jedynie najnowsze z nich wskazują na możliwość jego zastosowania w I linii leczenia. Wyjątkiem są wytyczne *BSH 2021*, których autorzy przytaczają jedynie wyniki badania MEDALIST oraz informacje o rejestracji na jego podstawie przez FDA i EMA, stwierdzając jednocześnie, że w chwili opracowywania wytycznych luspatercept nie posiadał dopuszczenia do obrotu w Wielkiej Brytanii i dlatego obecnie nie może być zalecany do użytku na jej terenie.

Rebloyl (luspatercept)

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

W wytycznych krajowych na rok 2021 opublikowanych przez PALG jako leczenie I linii u chorych z objawową cytopenią i niedokrwistością z poziomem Hb <10 g/dl przy EPO <500 U/l zaleca się ESA – erytropoetynę alfa lub darbopoetynę z/bez G-CSF. Jeśli EPO ≥500 U/l konieczne jest określenie typu histologicznego – u chorych MDS-RS i RBC-TD zaleca się luspatercept, u chorych z wykrytą del(5q) i RBC-TD lenalidomid, a u chorych bez del(5q) i nie MDS-RS niezależnie od zależności od przetoczeń można rozważyć kwalifikację do allo-HSCT. W przypadku chorych z objawową cytopenią, ale Hb ≥10 g/dl również zaleca się kwalifikację do allo-HSCT. Starsze wytyczne polskie, tj. wytyczne PTOK z 2020 r. zalecają rozpoczęcie leczenia MDS od ESA, a u chorych z obecnością pierścieniowatych syderoblastów kombinacją ESA i G-CSF.

W wytycznych NCCN leczenie I linii uzależnia się od stwierdzenia del(5q) i innych nieprawidłowości cytogenetycznych. Jeśli wykryto del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną (z wyjątkiem obejmujących chromosom 7), przy IPSS niskim/pośrednim-1 i jeśli EPO ≤500 mU/ml preferowane jest zastosowanie lenalidomidu, a inne opcje zalecane obejmują ESA (epoetynę alfa lub darbopoetynę alfa), natomiast przy wartościach EPO >500 mU/ml zalecany jest wyłącznie lenalidomid. Luspatercept jest zalecany w I linii leczenia, jeśli nie wykryto del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych ≥15% (lub RS ≥5% z mutacją *SF3B1*) [opcja preferowana] lub jeśli nie wykryto del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych <15% (lub RS <5% z mutacją *SF3B1*) przy EPO ≤500 mU/ml [jako alternatywna opcja terapeutyczna, opcją preferowaną jest zastosowanie ESA]. W przypadku, gdy nie wykryto del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych <15% (lub RS <5% z mutacją *SF3B1*), ale EPO >500 mU/ml leczenie uzależnia się od prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne – jeśli zostało ono ocenione na dobre stosuje się ATG z cyklosporyną A z/bez eltrombopagu, a jeśli na niższe opcje terapeutyczne obejmują udział w badaniach klinicznych, zastosowanie azacytydyny, decytabiny, decytabiny stosowanej doustnie i cedazyrydyny lub lenalidomidu.

Wytyczne *BSH 2021* jako najbardziej odpowiednią formę leczenia niedokrwistości w przebiegu MDS u chorych z grup niższego ryzyka wskazują zastosowanie ESA, z wyjątkiem pacjentów z wykrytą del(5q) niespełniających kryteriów kwalifikacji do ESA, u których właściwe jest leczenie lenalidomidem lub próba kwalifikacji do allo-HSCT.

W wytycznych europejskich ESMO z 2020 r. jako leczenie I linii dla pacjentów wymagających przetoczeń KKCz ≥2 koncentraty / miesiąc z EPO w surowicy <500 U/l bez mutacji del(5q) i wymagających przetoczeń

KKCz <2 koncentraty / miesiąc z EPO w surowicy ≥ 500 U/l wymieniono ESA tj. erytropoetynę alfa, a w przypadku chorych wymagających przetoczeń KKCz ≥ 2 koncentraty / miesiąc z EPO w surowicy <500 U/l i z mutacją del(5q) lenalidomid.

Leczenie II linii

Zgodnie z wytycznymi PALG w II linii leczenia, u chorych u których uprzednio stosowano ESA z/bez G-CSF zależnie od typu histologicznego zaleca się: u chorych MDS-RS i RBC-TD luspatercept, a u chorych z wykrytą del(5q) i RBC-TD lenalidomid. W dalszych liniach leczenia tych grup chorych zależnie od innych czynników pacjenci mogą być kwalifikowani do allo-HSCT lub leczenia CsA (chorzy z komórkowością <30%, w wieku >60 lat) lub leczenia CsA + ATG (chorzy z komórkowością <30%, w wieku ≥ 60 lat) lub do zastosowania leczenia wspomagającego/BSC lub udziału w badaniach klinicznych (pacjenci z komórkowością $\geq 30\%$). Starsze wytyczne polskie, tj. wytyczne PTOK z 2020 r. zalecają w przypadku braku odpowiedzi na leczenie jako właściwe wskazano zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu).

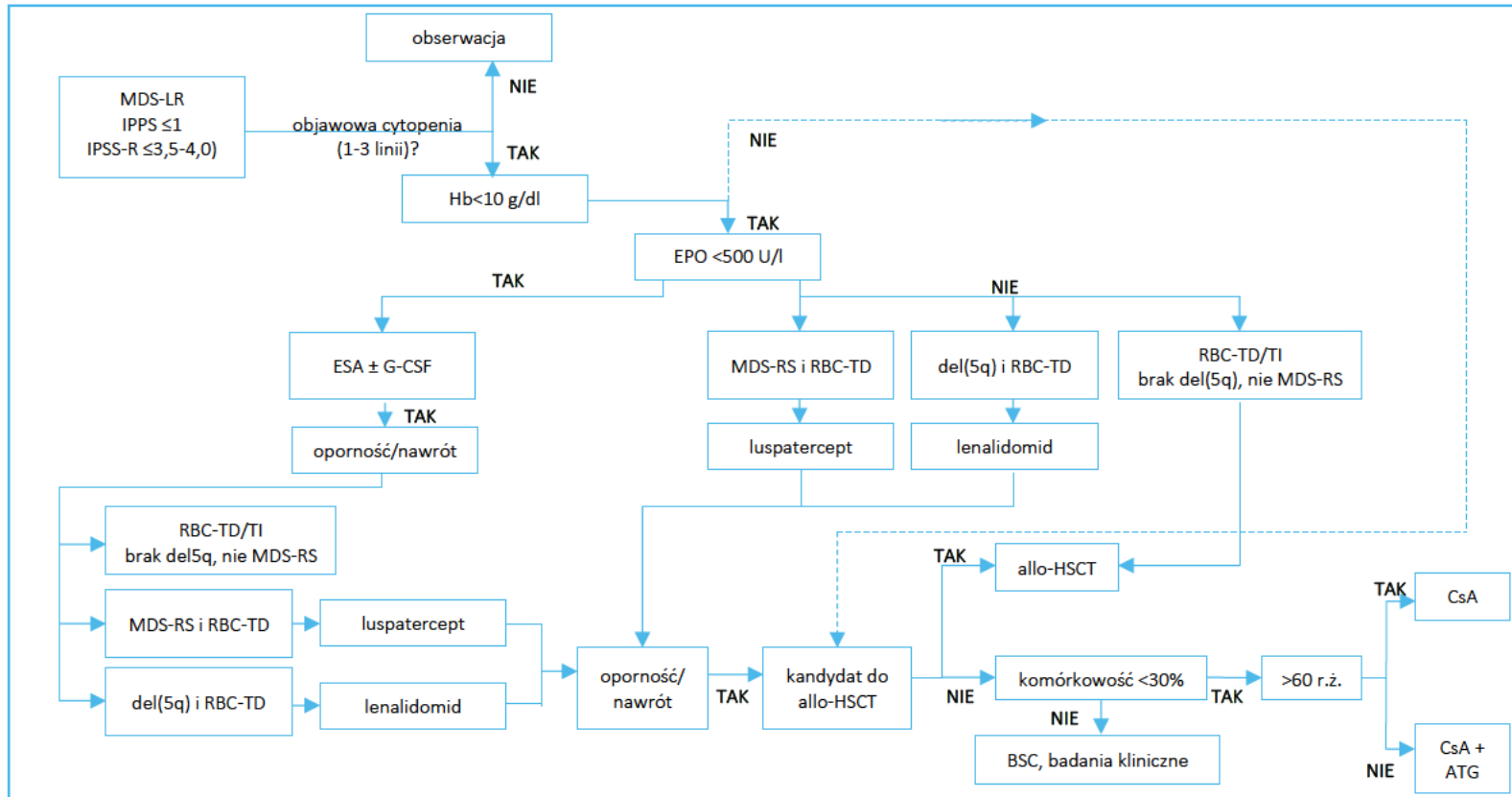
W wytycznych europejskich ESMO z 2020 r. luspatercept zalecany jest w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z niedokrwistością zależną od przetoczeń (przetoczenia KKCz ≥ 2 jednostki / miesiąc bez del(5q), w grupie MDS-RS niskiego ryzyka (R-IPSS bardzo niskie/niskie i częściowo pośrednie). Jako terapie opcjonalne w tej samej linii wymieniono także azacytydynę, badanie kliniczne z azacytydyną, lenalidomid z lub bez EPO [siła zaleceń: II, B] lub leczenie eksperymentalne.

Tabela 27. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok
(źródło)

Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

Wykres 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (PALG 2022).

Stowarzyszenie
Polskiej Grupy
ds. Leczenia
Białaczek u
Dorośli
(PALG), 2021
(PALG 2022)

Reblozyl (luspatercept)

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

- **Przetoczenia KKCz** są podawane w celu zapobieżenia poważnym powikłaniom niedokrwistości, w tym niewydolności serca i zawałowi mięśnia sercowego. Przewlekłe utrzymywanie się niedokrwistości, przy poziomach hemoglobiny (Hb) poniżej 9 g/dl u mężczyzn i poniżej 8 g/dl u kobiet, przyczynia się do zwiększonego ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednakże nie ma danych na temat optymalnego momentu rozpoczęcia przetoczeń u pacjentów z MDS-LR, a decyzja o przetoczeniu RBC opiera się na objawach klinicznych i poziomie Hb. Choć nasilenie niedokrwistości ma znaczący wpływ na jakość życia pacjentów z MDS, nie ustalono poziomu Hb, przy którym powinny być przetaczane KKCz. Jedynie badanie z randomizacją u pacjentów z MDS-LR, porównujące dwa progi dla przetoczeń, np. restrykcyjny (8,0 g/dl, utrzymanie poziomu Hb na poziomie 8,5–10,0 g/dl) w porównaniu z liberalnym (10,5 g/dl, utrzymanie poziomu Hb na poziomie 11,0–12,5 g/dl), faworyzowało podejście liberalne w stosunku do poprawy pięciu głównych składowych QoL. Pojęcie zależności od przetoczeń (TD) krwinek czerwonych nie jest jasno zdefiniowane. Konsensus mówi, że pacjenci, którzy potrzebują dwóch jednostek KKCz na miesiąc, są zależni od przetoczeń. Zgodnie z kryteriami IWG z 2018 roku, pacjenci z zależnością od przetoczeń krwinek czerwonych (RBC-TD) to ci, którzy wymagają transfuzji ≥ 3 jednostek/16 tygodni. RBC-TD wiąże się z krótszym czasem przeżycia i szybszą transformacją w AML. Jednakże analiza Europejskiego Rejestru MDS (EU-MDS Registry) wykazała, że nawet przetoczenie < 3 jednostek/16 tygodni wiąże się z zwiększonym ryzykiem postępowania MDS. W związku z tym być może powinniśmy rozważyć wszystkich pacjentów otrzymujących regularne przetoczenia jako TD.
- **Zalecenia dot. przetoczenia KKCz u pacjentów z MDS z grupy niższego ryzyka:** Próg Hb dla przetoczeń KKCz powinien być spersonalizowany, zależnie od: chorób współistniejących, objawów przy danym poziomie Hb, zaobserwowanych korzyści klinicznych po poprzednich przetoczeniach i preferencji pacjenta. Nie można zalecić konkretnego poziomu Hb jako progu dla przetoczenia KKCz. Jednakże u pacjentów asymptomatycznych z przewlekłą niedokrwistością przetoczenie należy rozważyć, gdy poziom Hb wynosi < 8 g/dl. Nie można zalecić jednego docelowego poziomu Hb, ale należy wziąć pod uwagę, że przewlekła niedokrwistość z Hb < 8 –9 g/dl znacząco zwiększa ryzyko choroby sercowo-naczyniowej i śmierci. Nie ma ograniczenia co do częstości lub całkowitej liczby jednostek przetoczenia na całe życie u pacjenta z MDS. Częstość transfuzji powinna odzwierciedlać czas klinicznych korzyści między przetoczeniami. Nie zaleca się rutynowego wyboru fenotypu KKCz dla wszystkich pacjentów z MDS leczonych przetoczeniami, ale może być on rozważany dla pacjentów z niewielką poprawą po przetoczeniach KKCz. Wielokrotni biorcy przetoczeń powinni otrzymywać przetoczenia oczyszczone z leukocytów.
- **Zalecenia dot. przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKp) u pacjentów z MDS z grupy niższego ryzyka:** Profilaktyczne przetoczenie płytek krwi nie jest zalecane u pacjentów bezobjawowych, którzy nie otrzymują terapii modyfikującej MDS. Przetoczenia profilaktyczne PLT (rutynowo przetaczaj tylko jedno opakowanie PLT (1 jednostka/10 kg masy ciała)) zaleca się: u pacjentów otrzymujących intensywną chemioterapię/leki hipometylujące lub poddawanych allo-HSCT w celu utrzymania poziomu PLT ≥ 10 G/L, nawet bez klinicznie istotnego krwawienia (stopień 0–1 i brak potrzeby inwazyjnych zabiegów); u pacjentów w poważnym stanie/poważnie chorych, nawet jeśli nie występuje aktywne krwawienie lub nie planuje się zabiegu inwazyjnego; po indywidualnej ocenie pacjentów z przewlekłym krwawieniem o stopniu WHO ≥ 2 zgodnie z nasileniem objawów i po ustaleniu strategii profilaktycznych transfuzji PLT, np. dwa razy w tygodniu. U pacjentów z krwawieniem należy rozważyć stosowanie środków przeciwfibrinolitycznych, takich jak kwas traneksamowy.
- **Zalecenia dot. stosowania ESA:** ESA są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z MDS-LR z objawową niedokrwistością i poziomem Hb poniżej 10 g/dl. **Erytropoetyna alfa** została zarejestrowana w Unii Europejskiej w tej wskazówce, a **darbepoetyna** (zatwierdzona tylko w Stanach Zjednoczonych) jest szeroko stosowana w Polsce i innych krajach europejskich. Użycie ESA u pacjentów z objawami niedokrwistości i wyższymi poziomami Hb zależy od indywidualnej decyzji lekarza. Odpowiednia kwalifikacja pacjenta determinuje sukces leczenia. Zweryfikowany i preferowany model odpowiedzi predykcyjnej to indeks nordycki. Korzyści z leczenia ESA zaobserwowano u pacjentów z poziomami erytropoetyny (EPO) poniżej 500 U/L i wymaganie transfuzji poniżej 2 jednostek KKCz na miesiąc. Jednak największe korzyści płyną z rozpoczęcia leczenia ESA przed uzależnieniem się pacjenta od przetoczeń KKCz. Rozpoczęcie leczenia ESA w ciągu 6 miesięcy od diagnozy poprawia wskaźniki odpowiedzi i opóźnia potrzebę transfuzji. Niepowodzenie leczenia powinno być rozważane dopiero po 24 tygodniach podawania ESA, z lub bez G-CSF. Pacjenci, którzy osiągnęli kompletną (Hb $> 11,5$ g/dL) lub częściową (podwyższenie Hb $> 1,5$ g/dL i niezależność od przetoczeń, ale Hb $< 11,5$ g/dL) odpowiedź KKCz, powinni kontynuować leczenie najniższą dawką potrzebną do utrzymania odpowiedzi. Brak danych klinicznych opisujących postępowanie jedynie w przypadku minimalnej odpowiedzi czerwonokomórkowej zgodnie z IWG 2018 (zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz o połowę, jednakże, wydaje się uzasadnione kontynuowanie leczenia przy obecnych dawkach lub, jeśli to możliwe, zwiększenie dawek

Organizacja, rok
(źródło)

Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

ESA lub w połączeniu z G-CSF. Mimo że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z MDS leczonych ESA jest mniejsze niż 2%, wydaje się stosowne tymczasowe przerwanie leczenia w przypadku zaobserwowania szybkiego wzrostu hematokrytu lub gdy poziom Hb przekracza 12 g/dL. Następnie stosowanie ESA można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce, a odpowiedzi należy monitorować dokładnie. **Wskazania PALG do leczenia ESA ± G-CSF obejmują pacjentów z grupy LR MDS według IPSS z:**

- objawową niedokrwistością (bez względu na RBC-TD, chociaż optymalnie jest rozpocząć leczenie przed zapotrzebowaniem na przetoczenie KKcz wynoszącym ≥ 2 jednostki/miesiąc) oraz
- poziomem EPO < 500 U/L.
- U pacjentów niereagujących na leczenie lub po utracie odpowiedzi na ESA pewną skuteczność wykazują: **lenalidomid, immunosupresanty, HMA, luspaterecept** oraz **allo-HSCT** w wybranych przypadkach.
- **Zalecenia dot. stosowania agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA):** TPO-RA, romiplostim i eltrombopag, nie są zatwierdzone do leczenia trombocytopenii u pacjentów z MDS-LR. Stosowanie obu leków pozwala na znaczną redukcję częstości powikłań krwotocznych oraz zmniejszenie liczby przetoczeń płytek krwi. Skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA nie zostały potwierdzone w badaniach fazy III, dlatego te leki powinny być stosowane ostrożnie w ramach badań klinicznych u pacjentów z procentowym udziałem blastów poniżej 5%. Jak dotąd nie przeprowadzono badania fazy III potwierdzającego skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA, a te leki nie zostały zatwierdzone do leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi ani w Stanach Zjednoczonych, ani w Europie. Dlatego nie są one zalecane przez polskich ekspertów w rutynowej praktyce klinicznej. Warto jednak zauważyć, że TPO-RA mogą być cenną opcją terapeutyczną u pacjentów z MDS-LR z ciężką trombocytopenią, u których inne opcje terapeutyczne (azacytydyna, allo-HSCT) nie są brane pod uwagę. Żaden z tych leków nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu.
- **Zalecenia dot. stosowania G-CSF:** Chociaż stosowanie G-CSF zwiększa liczbę neutrofilii u 60–75% pacjentów z neutropenią, nie zaleca się przewlekłego stosowania G-CSF, ponieważ nie wydłuża to przeżycia tych pacjentów. Ponadto, nie można całkowicie wykluczyć możliwości transformacji w AML lub progresji do bardziej zaawansowanego MDS u pacjentów leczonych G-CSF. Aktualnie G-CSF są zalecane u pacjentów z MDS-LR z dominującą neutropenią, ale tylko w przypadku nawracających lub ciężkich zakażeń.
- **Zalecenia dot. stosowania lenalidomidu:** zaleca się stosowanie lenalidomidu w dawce 10 mg przez 21 dni w cyklach 28-dniowych u chorych na MDS-LR z del5(q), którzy utracili odpowiedź lub którzy nie kwalifikują się do leczenia ESA. W przypadku nawracającej neutropenii należy rozważyć podanie 1–2 zastrzyków G-CSF co tydzień. W przypadku niewydolności nerek dawkę lenalidomidu należy zmniejszyć do minimum 2,5 mg co drugi dzień. Ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z lenalidomidem, uzasadnione jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, szczególnie gdy obecne są dodatkowe czynniki ryzyka. W Polsce lenalidomid jest refundowany tylko u pacjentów z izolowanym del5(q) i zależnością od KKcz, chociaż NCCN zaleca stosowanie lenalidomidu przed koniecznością przetoczeń i u pacjentów z izolowaną delecją chromosomu 5. Zgodnie z wytycznymi *European LeukemiaNet* (ELN) pacjenci mogą mieć dodatkową aberrację cytogenetyczną, z wyjątkiem zaburzeń chromosomu 7 lub delecji 17. Lenalidomid nie jest zatwierdzony do leczenia niedokrwistości u pacjentów bez del(5q), a jego stosowanie wiąże się z możliwością rozwoju lub pogorszenia neutropenii i małopłytkowości. Wskazania do leczenia lenalidomidem (wszystkie kryteria muszą być spełnione):
 - MDS o niskim ryzyku lub pośrednio-niskim ryzyku zgodnie z IPSS;
 - izolowane del5 (+ ewentualnie dodatkowa nieprawidłowość z wyjątkiem zaburzeń chromosomu 7 lub delecji 17);
 - objawowa niedokrwistość i niezależność od RBC (Hb 8–10 g/dL): dawka 5 mg lub pacjenci z RBC-TD: dawka 10 mg.

Reblozyl (luspaterecept)

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

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2020, (PTOK 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia dot. stosowania luspatereceptu: luspaterecept został zarejestrowany w 2020 roku w UE na podstawie badania MEDALIST, randomizowanego badania fazy III w leczeniu pacjentów z podtypem zespołu mielodysplastycznego z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS) z zależnością od KKCz, którzy nie odpowiedzieli lub nie kwalifikowali się do leczenia ESA. • Zalecenia dot. stosowania leczenia immunosupresyjnego: terapia immunosupresyjna (IST) może być stosowana u pacjentów z MDS-LR z objawową cytopenią, z małopłytkowością lub neutropenią nawet w pierwszej linii, a w przypadku niedokrwistości tylko po niepowodzeniu leczenia pierwszej i/lub drugiej linii. Globulina antytymocytarna (ATG) z lub bez cyklosporyny (CsA) jest stosowana w IST. U osób starszych cyklosporyna może być stosowana jako monoterapia. • Zalecenia dot. stosowania innych leków: HMA nie są zatwierdzone w UE do stosowania u pacjentów z MDS-LR. Pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ESA i/lub lenalidomidem, powinno się oferować dostępne badania kliniczne z nowymi lekami, jeśli to możliwe. • Zalecenia dot. stosowania leków chelatujących żelazo: nadmierne obciążenie żelazem wynikające z przetoczeń krwinek czerwonych (1 jednostka zawiera 200–250 mg żelaza) i znaczna hiperferrytemia związana np. z nieefektywnym metabolizmem żelaza, niekorzystnie wpływają na ogólne przeżycie pacjentów z MDS. Poziom ferrytyny powinien być mierzony u pacjentów z MDS-LR co 12 tygodni. Terapia chelatująca powinna być rozpoczęta po podaniu 20–25 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub gdy poziom ferrytyny przekracza 1000 µg/L (z zastrzeżeniem, że przewidywana długość życia pacjenta niezwiązanego z MDS przekracza 3 lata), a zawsze u kandydatów na HSCT z nadmiarem żelaza niezależnie od wyniku ryzyka IPSS. Deferoksamina jest stosowana w dawce 30–40 mg/kg/dobę w infuzjach trwających wiele godzin (np. 10–12 godzin) (podskórnie lub dożylnie), co najmniej 5 dni w tygodniu, aż poziom ferrytyny spadnie poniżej 1000 µg/L. Deferasiroks w dawce 20–30 mg/kg może być stosowany w celu uzyskania stężenia ferrytyny poniżej 500 µg/L, ale ten lek nie jest refundowany w Polsce u pacjentów dorosłych. Flebotomia powinna być rozważana u pacjentów po allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych, którzy nadal mają nadmiar żelaza, ale nie wykazują niedokrwistości. Eksperti zalecają stosowanie chelatów żelaza u pacjentów z MDS z niskim lub pośrednim ryzykiem (zgodnie z IPSS) i: <ul style="list-style-type: none"> ○ z poziomem ferrytyny w surowicy >1 000 µg/L i/lub ○ którzy otrzymali ponad 25 jednostek KKCz; ○ z dwoma czynnikami pacjento-osobniczymi (niezwiązanymi z MDS), które mogą skrócić czas przeżycia poniżej 3 lat. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS: <ul style="list-style-type: none"> ○ niższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka; ○ wyższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka. • Chorzy z grupy niższego ryzyka z bezobjawową cytopenią (cytopeniami), bez pojawienia się blastów we krwi obwodowej i bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych wymagają jedynie obserwacji. • Narastająca cytopenia, pojawienie się blastów we krwi obwodowej lub wzrost ich odsetka w szpiku oraz ewolucja cytogenetyczna są wskazaniem do rozpoczęcia terapii. <p>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</p> <p>Postępowanie w niedokrwistości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie ESA w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na KKCz poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). Zalecane dawki: rHuEPO — 40–60 tys. j./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 tys. j./tydzień przez kolejne 4 tygodnie [A, IB]; darbepoetyna alfa — 500 µg podskórnie co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka
	<p>miesiącach zalecana dawka to 500 µg s.c. co 2 tygodnie. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. s.c. 1–3 razy w tygodniu) [Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB; rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z G-CSF to B, IIA].</p> <ul style="list-style-type: none"> • W MDS-RS zaleca się rozpoczęcie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF należy zakończyć leczenie. • U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu. • W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie allo-HSCT. <p>Postępowanie w granulocytopenii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie rekombinowanym G-CSF lub GM-CSF należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF. <p>Postępowanie w małopłytkowości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. • Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (KKp). • Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia [rekomendacja CIV]. • Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu PNH i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń kkc z poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (ATG) (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. • W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym. <p>Postępowanie w zespole 5q–</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości chromosomowych lub wzrostu blastów powyżej 5% (klasyfikacja WHO z 2016 r. pozwala na rozpoznanie MDS związanego z izolowaną delecją chromosomu 5q z jedną dodatkową zmianą cytogenetyczną, z wyjątkiem zmian dotyczących chromosomu 7), wymagających przetoczeń kkc, wskazana jest terapia lekiem immunomodulującym — lenalidomidem [rekomendacja A, IB]. Lek stosuje się w dawce 10 mg/dobę przez kolejne 21 dni, z 7 dniami przerwy (cykl 28 dni), cykle należy powtarzać • Mutacja TP53 zwiększa ryzyko transformacji w AML; u tych chorych należy rozważyć alternatywny w stosunku do lenalidomidu sposób leczenia. • Do terapii lenalidomidem kwalifikują się również chorzy na inne typy MDS niższego ryzyka (non-del 5q), z objawową niedokrwistością, którzy nie odpowiedzieli na inny rodzaj leczenia (np. ESA). U chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie tymi metodami, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.
National Comprehensive Cancer Network	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z grup niższego ryzyka (IPSS-R bardzo niskie, niskie, pośrednie) w przypadku klinicznie istotnej cytopenii należy zastosować BSC jako świadczenia wspierające leczenie (obejmujące m.in. leczenie schorzeń współistniejących, suplementację żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12, przetoczenia KKCz). • Następnie, <u>jeśli u pacjenta występuje objawowa niedokrwistość postępowanie uzależnia się od stwierdzenia del(5q) i innych nieprawidłowości cytogenetycznych:</u>

Reblozyl (luspatercept)

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

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka
(NCCN), 2024, (NCCN 3.2024)	<ul style="list-style-type: none"> o jeśli wykryto del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną (z wyjątkiem obejmujących chromosom 7), przy IPSS niskim/pośrednim-1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeśli EPO ≤500 mU/ml – preferowane: lenalidomid [2A]; inne zalecane: ESA (epoetyna alfa lub darbopoetyna alfa) [2A]; ▪ jeśli EPO >500 mU/ml – preferowane: lenalidomid [1]. <p>W przypadku, gdy uzyskano odpowiedź należy kontynuować ESA lub lenalidomid, zmniejszając dawkę do tolerowanej. W przypadku braku odpowiedzi należy zastosować schematy leczenia zalecane dla EPO >500 mU/ml w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe (opisane poniżej).</p> o jeśli nie wykryto del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych ≥15% (lub RS ≥5% z mutacją <i>SF3B1</i>): luspatercept [1] lub imetelstat [2A] jeśli EPO >500 mU/ml u chorych niekwalifikujących się do ESA. W dalszych liniach postępowanie obejmuje następujące możliwości: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku braku odpowiedzi na luspatercept, gdy EPO ≤500 mU/ml należy zastosować imetelstat [1], epoetynę alfa ± G-CSF [2A] lub darbopoetynę alfa ± G-CSF [2A], a jeśli nie uzyskano odpowiedzi po ich zastosowaniu należy zastosować schematy leczenia zalecane dla EPO >500 mU/ml w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe (opisane poniżej) lub ivosidenib (jeśli wykryje się mutację <i>IDH1</i>) [2A]. ▪ w przypadku braku odpowiedzi na luspatercept, gdy EPO >500 mU/ml należy zastosować imetelstat [2A] lub rozważyć zastosowanie lenalidomidu [2A], a jeśli nie uzyskano odpowiedzi po jego zastosowaniu należy zastosować schematy leczenia zalecane dla EPO >500 mU/ml w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe (opisane poniżej) lub ivosidenib (jeśli wykryje się mutację <i>IDH1</i>) [2A]. ▪ w przypadku braku odpowiedzi na imetelstat należy rozważyć zastosowanie lenalidomidu [2A], a jeśli nie uzyskano odpowiedzi po jego zastosowaniu należy zastosować schematy leczenia zalecane dla EPO >500 mU/ml w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe (opisane poniżej) lub ivosidenib (jeśli wykryje się mutację <i>IDH1</i>) [2A]. o jeśli nie wykryto del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych <15% (lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeśli EPO ≤500 mU/ml – preferowane: ESA (epoetyna alfa lub darbopoetyna alfa) [2A]; inne zalecane: luspatercept [2A]. W przypadku, gdy uzyskano odpowiedź należy kontynuować ESA, zmniejszając dawkę do tolerowanej lub kontynuować luspatercept. W przypadku, gdy nie uzyskano odpowiedzi na ESA (pomimo adekwatnego żelaza) lub luspatercept należy zastosować imetelstat [1], epoetynę alfa ± G-CSF [2A] lub lenalidomid [2A] lub darbopoetynę alfa ± G-CSF [2A] lub lenalidomid [2A] lub luspatercept (jeśli nie był stosowany uprzednio) [2A]. Jeśli w takim postępowaniu uzyskano odpowiedź należy zmniejszyć dawkę ESA do tolerowanej, a jeśli nie uzyskano odpowiedzi na imetelstat lub ESA ± lenalidomid lub G-CSF lub luspatercept należy imetelstat, jeśli nie był wcześniej stosowany [1] lub zastosować schematy leczenia zalecane dla EPO >500 mU/ml w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe (opisane poniżej) lub ivosidenib (jeśli wykryje się mutację <i>IDH1</i>) [2A]. ▪ jeśli EPO >500 mU/ml: <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest dobre: ATG + cyklosporyna A ± eltrombopag [2A]. Jeśli nie uzyskano odpowiedzi po ich zastosowaniu należy zastosować schematy leczenia zalecane dla EPO >500 mU/ml w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe (opisane poniżej) [2A]. • w przypadku, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest słabe: udział w badaniach klinicznych [2A] lub preferowane: azacytydyna [2A] lub inne zalecane: decytabina [2A], imetelstat [1], decytabina doustnie i cedazyrydyna [2A]; użyteczne w

Organizacja, rok
(źródło)

Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

określonych sytuacjach: można rozważyć **lenalidomid** [2A]. Jeśli nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 6 cykli leczenia azacytydyną lub 4 cykle leczenia decytabiną i cedazurydyną lub imetelstatem lub lenalidomidem lub w przypadku nietolerancji należy zastosować ivosidenib (jeśli wykryje się mutację *IDH1*) [2A] lub zalecić udział w badaniu klinicznym [2A] lub rozważyć allo-HSCT (u wybranych chorych) [2A].

- W przypadku gdy stwierdza się klinicznie istotną trombocytopenię lub neutropenię zaleca się: **udział w badaniach klinicznych** [2A], **azacytydynę** [2A], **decytabinę** [2A], **decytabinę doustnie i cedazurydynę** [2A]; użyteczne w określonych sytuacjach są także IST ± **eltrombopag** (na ogół u chorych w wieku ≤60 lat z ≤5% blastów lub z hipoklonalnością szpiku, obecnością klonów PNH lub z cytotoksycznymi klonami limfocytów T z mutacją *STAT3*; IST obejmuje podawanie **globuliny antytymocytowej z/bez** cyklosporyny A i eltrombopag u chorych z ciężką trombocytopenią). W przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy rozważyć HMA (o ile nie były jeszcze stosowane) [2A]. Następnie, jeśli wykryje się mutację *IDH1* należy zastosować **ivosidenib**, a przy jej braku można rozważyć **allo-HSCT** [2A] lub udział w **badaniach klinicznych** [2A].

Zalecenia dot. leczenia niedokrwistości:

- Pacjenci z MDS o niskim i pośrednim ryzyku IPSS (lub bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku IPSS-R o wyniku do 3-5) z objawową niedokrwistością lub bezobjawową niedokrwistością i Hb < 100 g/l, którzy spełniają kryteria wysokiego lub pośredniego wyniku dla nordyckiego wskaźnika predykcyjnego dla odpowiedzi, powinni być brani pod uwagę do przeprowadzenia próby terapii z **ESA** [1A];
- Dla osiągnięcia maksymalnych korzyści, leczenie ESA powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe po diagnozie MDS i przed ustaleniem zależności od przetaczania (dla osiągnięcia maksymalnych korzyści) [1B];
- Pacjenci powinni otrzymać maksymalny okres próbny terapii wynoszący 24 tygodnie. Powinien on obejmować osiem tygodni przy początkowej dawce ESA, kolejne osiem tygodni przy wyższych dawkach, jeśli to konieczne, a następnie **dodanie G-CSF** na kolejne osiem tygodni, zanim pacjenta uzna się za niewrażliwego na terapię ESA [2B];
- Pacjenci osiągający kompletną lub częściową odpowiedź czerwonokomórkową według akceptowanych kryteriów powinni kontynuować długoterminową terapię przy minimalnej dawce ESA wymaganej do utrzymania odpowiedzi lub do momentu utraty odpowiedzi [2B];
- Nie należy dopuszczać do przekraczania stężenie hemoglobiny powyżej 120 g/l [2C];

Zalecenia dot. stosowania leków chelatujących żelazo:

- Wszyscy odpowiedni pacjenci z niższym ryzykiem (IPSS niski i pośredni-1; IPSS-R niski i bardzo niski) powinni być brani pod uwagę do terapii chelatacyjnej żelaza w momencie otrzymania 20 jednostek krwinek czerwonych, lub gdy ferrytyna przekracza 1000 µg/l [1B];
- Terapia chelatacyjna żelaza powinna być rozważana u pacjentów przed przeszczepem komórek macierzystych, jeśli czas na to pozwala [2C];
- Opinia ekspertów jest taka, że **deferasiroks** (choć zarejestrowany tylko jako lek drugiego rzutu w MDS) jest lekiem z wyboru ze względu na tolerancję, zgodność oraz dojrzałe dane dotyczące bezpieczeństwa [2C];
- **Deferipron** nie jest rutynowo zalecany w MDS [2C];
- Terapia chelatacyjna żelaza z użyciem deferasiroksu powinna zostać przerwana, jeśli ferrytyna spadnie poniżej 500 µg/l, a desferrioksiaminą powinna zostać przerwana, jeśli ferrytyna spadnie poniżej 1000 µg/l [2C];

Postępowanie u chorych z del(5q):

- Pacjenci z MDS o niskim lub INT-1 ryzyku IPSS lub IPSS-R o wyniku <3-5, z obecnością del(5q) i objawową niedokrwistością, którzy spełniają kryteria wysokiego lub pośredniego wyniku predykcyjnego dla odpowiedzi, powinni być najpierw brani pod uwagę do próby terapii z **ESA** [1B];

British Society
of
Haematology,
2021 (BSH
2021)

Reblozyl (luspatercept)

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

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka
<p data-bbox="219 719 347 863">European Society of Medical Oncology, 2020 (ESMO 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="450 316 1982 400">• Dla pacjentów zależnych od przetaczania krwinek czerwonych, niewłaściwych do próby z ESA, oraz dla osób nieodpowiadających i pacjentów tracących odpowiedź na ESA, którzy mają MDS o niskim lub INT-1 ryzyku IPSS z del(5q), należy rozważyć leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg dziennie przez 21 dni, powtarzane co 28 dni po dokładnej dyskusji z pacjentem na temat ryzyka i korzyści [1B]; <li data-bbox="450 403 1982 488">• Wybrani pacjenci z MDS z del(5q) i ryzykiem IPSS niskim/INT-1 lub IPSS-R z wynikiem <3-5 mogą być kandydatami do allo-HSCT. Obejmuje to pacjentów leczonych lenalidomidem, którzy nie osiągają niezależności od przetaczania krwinek czerwonych, tych tracących odpowiedź, oraz pacjentów z zależnością od przetaczania krwinek czerwonych, którzy nie są uważani za odpowiednich do leczenia lenalidomidem [2B]; <li data-bbox="450 491 1982 547">• Lenalidomid obecnie nie jest zalecany dla pacjentów z del(5q) i blastami w szpiku kostnym >5% lub wieloma (kompleksowymi) nieprawidłowościami cytogenetycznymi oprócz del(5q) (które nie należą do tej kategorii diagnostycznej) lub pacjentów z IPSS INT-2/wysokim [2B]; <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="450 571 1982 802">• Zalecenia dot. leczenia niedokrwistości: przetoczenia KKCz, <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="544 603 1982 687">○ pierwsza linia leczenia niedokrwistości w MDS niższego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="638 632 1982 655">▪ pacjenci bez del(5q): ESA (epoetyna alfa) ±G-CSF [I, A], <li data-bbox="638 659 1982 683">▪ pacjenci z del(5q): lenalidomid [I, A], <li data-bbox="544 691 1982 802">○ druga linia leczenia niedokrwistości w MDS niższego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="638 719 1982 775">▪ pacjenci bez del(5q): ATG ± cyklosporyna (u młodszych chorych) [II, B], HMA [II, B], lenalidomid [II, B], luspatercept (w przypadku chorych na MDS-RS) [I, A], <li data-bbox="638 778 1982 802">▪ pacjenci z del(5q): HMA, allo-HSCT; <li data-bbox="450 810 1982 834">• Zalecenia dot. leczenia leczenia neutropenii i małopłytkowości: androgeny, TPO-RA (romiplostim, eltrombopag), ATG ± cyklosporyna i HMA (azacytydyna). <li data-bbox="450 837 1982 893">• TPO-RAs (romiplostim, eltrombopag) wykazują pewną skuteczność w przypadkach ciężkiej trombocytopenii, ale nie są one zatwierdzone w MDS i powinny być stosowane tylko u pacjentów z obecnością komórek macierzystych w szpiku poniżej 5% [II, C]. <li data-bbox="450 896 1982 920">• U pacjentów z przeciążeniem żelaza związanym z transfuzją, chelatacja żelaza jest zdecydowanie zalecana u kandydatów do allo-SCT [III, B]. <li data-bbox="450 924 1982 1015">• U pacjentów z MDS o niższym ryzyku, którzy nie są kandydatami do przeszczepu, chelatacja żelaza jest zdecydowanie zalecana u pacjentów z dużym przeciążeniem żelazem (np. istotnie obniżonym czasem relaksacji T2* w sercu) [III, B], ale jej stosowanie jest bardziej kontrowersyjne u pacjentów bez znacznego przeciążenia żelazem [I, V].

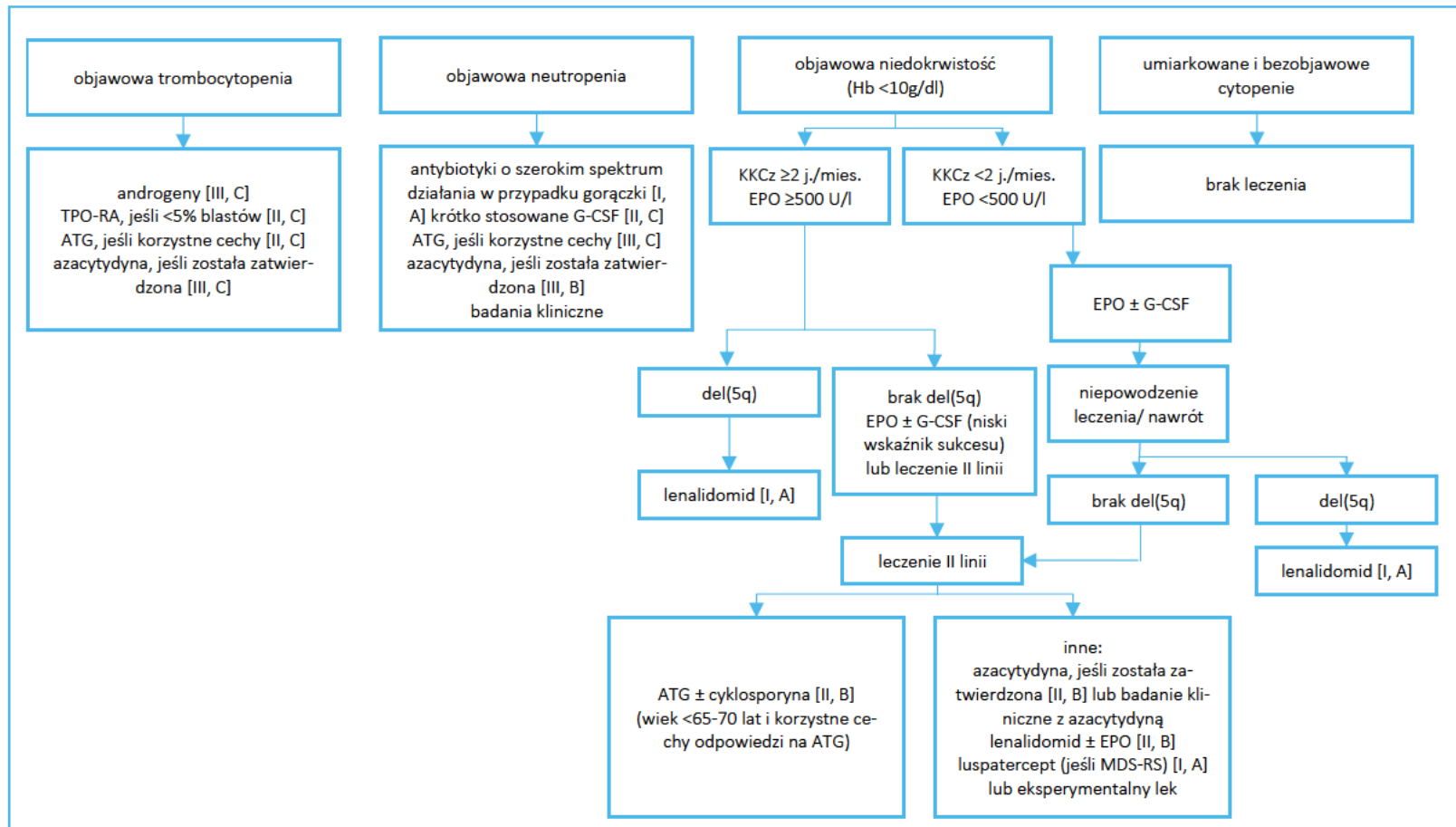
Reblozyl (luspatercept)

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

Organizacja, rok
(źródło)

Rekomendowane postępowanie dot. leczenia chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

Wykres 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (ESMO 2020).



allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); CsA – cyklosporyna A; ESA – czynniki stymulujące erytropoizę (z ang. *erythroid-stimulating agents*); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *granulocyte-colony stimulating factor*); GM-CSF – czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i

Reblozyl (luspatercept)

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

makrofagów (z ang. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*); **IST** – leczenie immunosupresyjne (z ang. *immunospressive therapy*); **PNH** – nocna napadowa hemoglobinuria (z ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*); **rHuEPO** – rekombinowana ludzka erytropoetyna (z ang. *recombinant human EPO*).

Reblozyl (luspatercept)

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

2.9.3 Finansowanie leczenia

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w leczeniu MDS finansowane są

- w ramach refundacji aptecznej:
 - cyklosporyna w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne;
 - danazol w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny;
 - pozakonazol w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - darbopoetyna alfa (załącznik C.0.03) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46,9 w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością;
 - epoetyna alfa (załącznik C.0.04) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46,9 w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością;
 - pozakonazol (załącznik C.0.14.a) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - busulfam (załącznik C.4), cyklofosfamid (załącznik C.13), cytarabina (załącznik C.14), dakarbazyna (załącznik C.16), etopozyd (załącznik C.24), fludarabina (załącznik C.25), hydroksykarbamid (załącznik C.29), merkaptopuryna (załącznik C.40), metotreksat (załącznik C.41) we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46,9;
 - azacytydyna (załącznik C.69.a) we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46,9 o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;

- lenalidomid (załącznik C.84.b) we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46,9 w przypadku: leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Ponadto możliwe jest prowadzenia leczenie chorych na MDS w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (załącznik B.142 do *MZ 18/09/2024*), gdzie finansowaniem objęty jest luspatercept. Do programu tego kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z: 1) anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKcz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu); 2) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; 3) z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*); 4) u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia - zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Jeśli do programu kwalifikowane są kobiety mogą-ce zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Szczegółowe informacje dotyczące obowiązującego programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” przedstawiono w załączniku 11.6, natomiast w załączniku 11.5 podsumowano informacje dotyczące poziomu finansowania poszczególnych substancji czynnych/produktów leczniczych refundowanych do leczenia MDS.

W poniższej tabeli zestawiono wskazania rejestracyjne leków wskazywanych w wytycznych klinicznych jako możliwe do zastosowania w I linii leczenia MDS oraz ich warunki finansowania ze środków publicznych.

Tabela 28. Wskazania rejestracyjne leków wskazywanych w wytycznych klinicznych jako możliwe do zastosowania w I linii leczenia MDS oraz ich warunki finansowania ze środków publicznych w Polsce.

		Wskazanie rejestracyjne wg EMA dot. MDS?	Wskazanie refundacyjne dot. MDS?
		TAK	
ESA	epoetyna elfa [Binocrit]	<ul style="list-style-type: none"> • Binocrit jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 roku do 18 lat poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej. ○ u dorosłych z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą, w leczeniu ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne • Binocrit jest wskazany do stosowania u dorosłych otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii), w leczeniu niedokrwistości i w celu zmniejszenia ilości przetoczeń krwi. • Binocrit jest wskazany do stosowania u dorosłych zakwalifikowanych do programu przetoczeń w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (zakres stężenia hemoglobiny [Hb] od 10 do 13 g/dl [od 6,2 do 8,1 mmol/l], bez niedoboru żelaza), kiedy procedury oszczędzające krew są niedostępne lub niewystarczające i kiedy planowy duży zabieg chirurgiczny wymaga znacznej objętości krwi (nie mniej niż 4 jednostki krwi dla kobiet i nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn). • Binocrit jest wskazany do stosowania u dorosłych bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi, w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. zakres stężenia hemoglobiny od 10 do 13 g/dl lub od 6,2 do 8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml). • <u>Binocrit jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny \leq 10 g/dl) u dorosłych z pierwotnymi zespołami mielodysplastycznymi (myelodysplastic syndromes – MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, u których zawartość erytropoetyny w surowicy jest niska ($<$ 200 mj./ml).</u> 	TAK
			<ul style="list-style-type: none"> • w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.04.): we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz <u>we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS-bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością</u>

Reblozyl (luspatercept)

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

		Wskazanie rejestracyjne wg EMA dot. MDS?	Wskazanie refundacyjne dot. MDS?
		NIE	TAK
	darbopoetyna alfa [Aranesp]	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci. • Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego). 	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.03.): we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz <u>we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS-bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością</u>
		NIE	TAK
G-CSF (±ESA)	filgrastim [Accofil, Zarzio]	<ul style="list-style-type: none"> • Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (<u>z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych</u>) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi. • Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood progenitor cells</i>, PBPCs). • U pacjentów (dzieci lub dorośli) z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9 /l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem. Leczenie przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9 /l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii 	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ we wszystkich wskazaniach określonych na dzień wydania decyzji ○ <u>gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii)- w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona- w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL</u> • w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.06.): we wszystkich wskazaniach określonych na dzień wydania decyzji

Reblozyl (luspatercept)

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

	Wskazanie rejestracyjne wg EMA dot. MDS?	Wskazanie refundacyjne dot. MDS?
<p>pegfilgrastin [Pelgraz, Ziextenzo]</p>	<p style="text-align: center;">NIE</p> <ul style="list-style-type: none"> Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (<u>z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych</u>). 	<p style="text-align: center;">NIE</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.10.): skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych pacjentów, u których z powodu nowotworów złośliwych (<u>z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych</u>) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni
<p>luspatercept [Reblozyl]</p>	<p style="text-align: center;">TAK</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim.</u> Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z niedokrwistością związaną z β-talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji. 	<p style="text-align: center;">TAK</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (załącznik B.142) <u>do leczenia pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, z: 1) anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki Kkcz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu); 2) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; 3) z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji <i>SF3B1</i>); 4) u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia- zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi</u>
<p>lenalidomid [Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Krka, Lenalidomide</p>	<p style="text-align: center;">TAK</p> <ul style="list-style-type: none"> Szpiczak mnogi: <ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Kleder w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym pacjentów dorosłych z nowo rozpoznanym 	<p style="text-align: center;">TAK</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.84.b) <u>we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 w przypadku: leczenia w</u>

Reblozyl (luspatercept)

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

		Wskazanie rejestracyjne wg EMA dot. MDS?	Wskazanie refundacyjne dot. MDS?
	Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva, Lino- rion, Polalid]	<p>szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Produkt leczniczy Kleder w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. o Produkt leczniczy Kleder w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. • <u>Zespoły mielodysplastyczne: Produkt leczniczy Kleder w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delekcji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</u> • Chłoniak z komórek płaszcza: Produkt Kleder w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza. • Chłoniak grudkowy: Produkt leczniczy Kleder w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia I-3a). 	<p><u>monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delekcji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe</u></p>
		NIE	
IST	cyklosporyna A [Cyclaid, Equoral, Ikervis, Sandimmun Ne- oral] ± ATG [Thymoglobu- line, Grafalon]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszczepianie <ul style="list-style-type: none"> o Przeszczepianie narządów mięszkowych: Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszkowych. Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. o Przeszczepianie szpiku: Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych. o Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i>). • Wskazania pozatransplantacyjne 	TAK
			<ul style="list-style-type: none"> • ramach refundacji aptecznej: <u>w zakresie wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne</u>

Reblozyl (luspatercept)

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

		Wskazanie rejestracyjne wg EMA dot. MDS?	Wskazanie refundacyjne dot. MDS?
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka: Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane. ○ Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych. ○ Zespół nercycowy: Steroidozależny i steroidooporny zespół nercycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Produkt leczniczy Cyclaid może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. ○ Reumatoidalne zapalenie stawów: Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. ○ Łuszczycza: Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane. ○ Atopowe zapalenie skóry: Produkt leczniczy Cyclaid jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne. 	
		NIE	
		<ul style="list-style-type: none"> • Immunosupresja w transplantologii – zapobieganie i leczenie odrzucania przeszczepu. • Zapobieganie wystąpieniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u dorosłych. • Leczenie ostrej, sterydoopornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). • Leczenie niedokrwistości aplastycznej. 	NIE
HMA	azacytydyna [Azacitidine Mylan, Azacitidine]	TAK	TAK

Reblozyl (luspatercept)

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

	Wskazanie rejestracyjne wg EMA dot. MDS?	Wskazanie refundacyjne dot. MDS?
<p>Accord, Azacitidine Beta-pharm, Azacitidine Pharmascience, Azacitidine Sandoz, Azacitidine STADA, Gerodaza]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Azacitidine Glenmark jest wskazany <u>do leczenia pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Prognostycznym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS)</u> ○ przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ○ ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i ○ wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), ○ AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. 	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.69.a) <u>we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych</u>
<p>decytabina [Dacogen]</p>	<p style="text-align: center;">NIE</p> <p>Dacogen jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.</p>	<p style="text-align: center;">NIE</p>

3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Wśród pacjentów z MDS o niższym ryzyku (określonym jako choroba o bardzo niskim ryzyku, niskim ryzyku lub pośrednim ryzyku zgodnie z IPSS-R) u większości chorych wystąpią objawy niedokrwistości. Leczenie tych objawów wymaga regularnych przetoczeń KKCz, co wiąże się z zwiększonym ryzykiem powikłań, przetadowaniem żelaza i zmniejszoną ogólną przeżywalnością (*Dwilewicz-Trojaczek 2023*). Celem leczenia u takich chorych jest poprawa jakości życia i kontrola objawów cytopenii linii czerwono-krwinkowej. U części pacjentów występuje także skaza krwotoczna małopłytkowa oraz neutropenia prowadząca do zakażeń, chorzy z MDS niższego ryzyka często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień. Chorzy na MDS z grup niższego ryzyka obarczeni są bardzo niekorzystnym rokowaniem, ze zmniejszoną oczekiwaną długością życia w porównaniu z populacją ogólną (*Li 2019*), gdzie zgon pacjentów często wynika z powikłań związanych z cytopeniami lub z progresji do HR-MDS albo transformacji w AML (*Dayyani 2010, Nachtkamp 2016*).

Za standard postępowania w leczeniu przewlekłej niedokrwistości spowodowanej MDS o niższym ryzyku uważa się ESA, takie jak epoetyna alfa. Powszechnie przyjmuje się, że kluczowe czynniki związane z korzystną odpowiedzią na leczenie ESA obejmują niskie zapotrzebowanie na przetoczenia (<4 jednostki KKCz/ 8 tygodni) lub brak zależności od przetoczeń oraz stężenie endogennej erytropoetyny we krwi niższe niż 500 U/l (*Fenaux 2013, Greenberg 2022*), co powoduje, że to właśnie w tych populacjach chorych leczenie ESA jest zalecane (*PALG 2022, PTOK 2020, NCCN 3.2024, ESMO 2020*). Należy jednak podkreślić, że wielu pacjentów z LR-MDS nie kwalifikuje się do otrzymania ESA, ponieważ opublikowane dane wskazują, że 13-26% pacjentów z LR-MDS mających objawową niedokrwistość ma stężenie EPO w surowicy ≥ 200 U/l (*Greenberg 2009, Santini 2013*) i dlatego nie spełniają kryteriów wskazań rejestracyjnych EMA do otrzymywania epoetyny alfa (*ChPL Binocrit 2024*). Ponadto dostępne dowody wskazują, że tylko jedna trzecia pacjentów z LR-MDS reaguje na leczenie ESA (*Diez-Campelo 2022, Sekeres 2015*), a nawet jeśli pacjenci reagują, znaczna część z nich przestaje odpowiadać na leczenie i może stać się zależna od przetoczeń KKCz jako jedynej opcji leczenia niedokrwistości związanej z MDS (*Park 2017*). Z uwagi na powyższe istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia skutecznego, wczesnego leczenia objawowej niedokrwistości dla pacjentów z LR-MDS, którzy nie byli wcześniej leczeni ESA, które zapewniłoby długotrwałą odpowiedź na terapię oraz udostępnienia leczenia dla chorych z niepowodzeniem terapii ESA.

Produkt leczniczy Reblozyl adresuje te niezaspokojone potrzeby, dostarczając alternatywną do ESA opcję leczenia, w celu zmniejszenia obciążenia przetoczeniami tych pacjentów. Luspatercept jest pierwszą i jedyną terapią, która wykazała wyższość w badaniu porównawczym z ESA u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu MDS o niższym ryzyku, co należy uznać za zmianę paradygmatu w leczeniu tego schorzenia. Wyniki badania *COMMANDS* wskazują, że zastosowanie luspaterceptu wiązało się z istotnie mniejszym obciążeniem przetoczeniami, niezależnie od kryteriów stratyfikacji, statusu mutacji *SF3B1* czy obecności syderoblastów pierścieniowatych. Ponadto obecne wskazania rejestracyjne umożliwiają zastosowanie luspaterceptu także w kolejnej populacji o niezaspokojonych potrzebach, czyli u pacjentów u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych.

4 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Reblozyl wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim (*ChPL Reblozyl 2024*).

Przedmiotem niniejszych analiz jest objęcie refundacją leku Reblozyl w populacji ujętej we wskazaniu rejestracyjnym. Do programu kwalifikowani będą pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

- 1) w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS;
- 2) z niedokrwistością zależną od przetoczeń (≥ 3 jednostki KKCz w ciągu 16 tygodni) przed kwalifikacją do programu;
- 3) jeśli do programu kwalifikowane są kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W chwili obecnej luspatercept jest finansowany w populacji pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, z anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów

pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia - zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

Objęcie refundacją leku Reblozyl na wnioskowanych warunkach pozwoli na objęcie finansowaniem leku w pełnej populacji rejestracyjnej, czyli chorych w wieku 18 lat i powyżej z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, poprzez rozszerzenie finansowania:

- o chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz
- o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. $<15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $<5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*).

5 Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie populacji rozpoczęto od określenia liczebności pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w Polsce. W tym celu jako punkt wyjściowy do obliczeń przyjęto dane Głównego Urzędu Statystycznego o prognozie ludności rezydującej dla Polski na lata 2023-2060 (*GUS 2023*) oraz dane z rocznika demograficznego *GUS 2023a* i bazy demograficznej *GUS 2024*. Ze względu na fakt, że prognozowane dane przedstawiono w przedziałach 5-letnich, do wyekstrahowanych danych dopasowano trend liniowy w latach 2020-2031 (liczebność populacji = $-0,1285 \times \text{rok} + 0,0020$; $R^2 = 0,997$) umożliwiającą ekstrapolację danych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Dane GUS oraz ekstrapolację na kolejne lata przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 29. Liczba ludności w Polsce w latach 2020-2060.

Dane GUS		Ekstrapolacja (trend liniowy)		Źródło
Rok	Liczba ludności (mln)	Rok	Liczba ludności (mln)	
2020	38,1	2020	38,1	<i>GUS 2023</i>
2021	37,9	2021	37,9	
2022	37,8	2022	37,8	
2023	37,6	2023	37,6	<i>GUS 2024</i>
2025	37,4	2024	37,5	<i>GUS 2023a</i>
2030	36,6	2025	37,3	
2035	35,9	2026	37,2	
2040	35,3	2027	37,1	
2045	34,7	2028	37	
2050	34,2	2029	36,8	
2055	33,6	2030	36,7	
2060	32,9	2031	36,6	

Na podstawie dopasowanego trendu liniowego określono, że liczebność populacji polskiej w latach 2026-2027 będzie równa kolejno **37,2 mln** i **37,1 mln** mieszkańców.

W następnym kroku bazując na oszacowanej liczebności populacji polskiej oszacowano liczbę nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Do tego celu wykorzystano dane o zapadalności na zespoły mielodysplastyczne przedstawione w polskich źródłach. Zestawienie odnalezionych zapadalności przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Polsce.

Źródło	Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne
<i>PTOK 2020</i>	ogólna: 4/100 000 osób osoby powyżej 60 r.ż.: 7-35/100 000 osób
<i>Budziszewska 2017</i>	3,8/100 000 osób
<i>Mądry 2015</i>	3,2-12,4/100 000 osób

Jako najlepsze źródło do oszacowania liczby pacjentów z MDS wykorzystano zapadalność przedstawioną w publikacji *Budziszewska 2017* równą 3,8 na 100 000 osób, która została również wykorzystana do oszacowania liczebności populacji docelowej dla luspaterceptu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (*BIA Reblozyl 2021*). Obliczone liczby nowych pacjentów z MDS w Polsce w kolejnych latach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Liczba nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w Polsce.

Rok	Liczba ludności
2024	1 424
2025	1 419
2026	1 414
2027	1 410
2028	1 405
2029	1 400
2030	1 395
2031	1 390

W 2026 r. liczba chorych z MDS w Polsce będzie równa **1 414**, natomiast w 2027 r. – **1 410**.

Pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi można podzielić ze względu na obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS+) lub jej brak (RS-). W celu określenia odsetka pacjentów, u których potwierdzono obecność pierścieniowatych syderoblastów przeprowadzono szybki przegląd literaturowy w ramach którego odnaleziono 5 publikacji, które przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów.

Publikacja	RARS	RCMD-RS	MDS RS+ (łącznie)
<i>Mądry 2015</i>	6,7%	2,1%	8,8%

Reblozyl (luspatercept)

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

Publikacja	RARS	RCMD-RS	MDS RS+ (łącznie)
<i>Lauritsen 2023</i>	bd.	bd.	10,4%
<i>Gangat 2015</i>	13,6%	1,9%	15,5%
<i>Buccisano 2016</i>	2,9%	3,1%	6,1%
<i>Papaemmanuil 2013</i>	bd.	bd.	22,8%

Do określenia odsetka pacjentów z MDS RS+ w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w badaniu *Papaemmanuil 2013* dla populacji pacjentów z MDS. Do badania włączono 738 pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przy czym wyniki dostępne były dla 595 pacjentów. Obecność pierścieniowatych syderoblastów stwierdzono u 22,8% pacjentów co oznacza, że cecha RS- występuje u 77,2% chorych na MDS. Po odniesieniu powyższych odsetków do liczby pacjentów z MDS w Polsce obliczono, że liczba chorych na MDS RS+ w 2026 i 2027 r. będzie równa kolejno 322 i 321 pacjentów, natomiast liczba pacjentów z MDS RS- w tym samym okresie będzie wynosiła odpowiednio 1 092 i 1 089 chorych.

Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego oraz wskazaniami w karcie charakterystyki produktu leczniczego *ChPL Reblozyl 2024* luspatercept wskazany jest do stosowania u pacjentów zależnych od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek. Analogicznie do analizy *BIA Reblozyl 2021* dla luspaterceptu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (*BIA Reblozyl 2021*) wykorzystano dane z publikacji *Mądry 2015* prezentującej wyniki analizy danych z polskiego rejestru *Polish MDS Registry* tworzonego przez grupę PALG-MDS. W rejestrze uwzględniono 966 pacjentów ze zdiagnozowanym MDS w latach 2008-2009. Na podstawie prezentowanych danych stwierdzono, że wśród pacjentów z MDS RS+ 44,1% chorych zależnych jest od KKCz, natomiast w podgrupie MDS RS- odsetek ten wynosi 43,4%.

Liczba pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Jednym z kluczowych kryteriów kwalifikacji do leczenia luspaterceptem w ramach programu lekowego jest stwierdzenie ryzyka bardzo niskiego, niskiego i średniego wg klasyfikacji R-IPSS (z ang. *revised IPSS*), w której wprowadzono 5 grup ryzyka (bardzo małe, małe, pośrednie, duże, bardzo duże). Do określenia liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem wykorzystano dane z publikacji *Mądry*

2015. Dostępne dane o ryzyku zostały przedstawione wg klasyfikacji IPSS (z ang. *International Prognostic Scoring System*), wg której pacjenci mogą być sklasyfikowani do jednej z czterech grup: niskiego ryzyka, pośredniego -1 ryzyka, pośredniego -2 ryzyka oraz wysokiego ryzyka, co przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Klasyfikacja IPSS (*Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a*).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów IPSS				
	0 pkt	0,5 pkt	1 pkt	1,5 pkt	2 pkt
% blastów w szpiku kostnym	<5	5–10	–	11–20	21–30
kariotyp cytogenetyczny	korzystny/prawidłowy: -Y, del(5q), sel(20q)	pośredni/inne zmiany	niekorzystny/złożony: ≥3 nieprawidłowości, zaburzenia chromosomu 7	–	–
cytopenia (Hb, płytki krwi, neutrofile)	0–1	2–3	–	–	–
Kategoria ryzyka IPSS					
ryzyko	niskie	średnie 1	średnie 2	wysokie	
liczba punktów IPSS	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥2,5	

a – cechy korzystne: prawidłowy, -Y, del(5q); cechy niekorzystne: zmiany złożone (≥3), anomalie chromosomu 7; cechy pośrednie: pozostałe; b – liczba cytopenii (neutrofile <1800/μl, Hb <10 g/dl, płytki <100 000/μl).

Tabela 34. Klasyfikacja R-IPSS (*Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a*).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
zmiany cytogenetyczne ^a	bardzo korzystne: -Y, del(11q)	–	korzystne: prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), 2 zmiany w tym del(5q)	–	pośrednie: del(7q), +8, +19, i(17q), inne (1 zmiana), inne (2 zmiany)	-7, inv(3), t(3q), del(3q), 2 zmiany (w tym -7/del7q)	bardzo niekorzystne: >3 zmiany
odsetek blastów w szpiku	≤2%	–	>2% i <5%	–	5–10%	>10%	–
stężenie hemoglobiny	≥10 g/dl	–	≥8 g/dl i <10 g/dl	<8 g/dl	–	–	–
liczba płytek	≥100 000/μl	50–100 000/μl	<50 000/μl	–	–	–	–
bezwzględna liczba neutrofilów	≥800/μl	<800/μl	–	–	–	–	–
Kategoria ryzyka R-IPSS							
ryzyko	bardzo małe	małe	średnie	duże	bardzo duże		
liczba punktów	≤1,5	>1,5 i ≤3	>3 i ≤4,5	>4,5 i ≤6	>6		

Rebzołyl (luspatercept)

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

Odsetek pacjentów z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim	■	■	■	■	■

Pacjenci z brakiem odpowiedzi lub niekwalifikujący się na leczenie czynnikami pobudzającymi erytropoezę (ESA)

Aktualnie produkt leczniczy Reblozyl refundowany jest ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (MZ 18/09/2024). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (zob. APD Reblozyl 2024) wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla luspaterceptu o leczenie chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1). Oznacza to, że terapia luspaterceptem będzie stosowany u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie ESA w ramach pierwszej linii leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS zarówno u pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów jak i z ich brakiem.

W przypadku pacjentów z brakiem obecności syderoblastów (MDS RS-) aktualnie pacjenci niekwalifikujący się do leczenia ESA lub z niepowodzeniem leczenia ESA mogą otrzymać wyłącznie najlepszą opiekę wspomagającą (BSC). Jako że wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla leku Reblozyl o pacjentów

6 Opis ocenianej interwencji – Reblozyl (luspatercept)

Luspatercept jest fuzyjnym białkiem składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej ludzkiego receptora aktywiny (ActRIIA) związanej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Podstawowym mechanizmem działania leku jest hamowanie czynników z rodziny TGF β (z ang. *transforming growth factor* β). Luspatercept hamuje m. in. aktywinę B i GDF11 (z ang. *growth differentiation factor 11*).

Lek Reblozyl ma nadany status leku sierociego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r. (EMA 2014).

Lek Reblozyl został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 czerwca 2020 r. we wskazaniach:

- do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia oraz
- do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią (KE Reblozyl 2020).

Decyzją z dnia 27 marca 2024 r. zmieniono zakres wskazania rejestracyjnego dotyczący chorych na MDS na do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim (KE Reblozyl 2024).

3 kwietnia 2020 r. FDA zatwierdziło lek Reblozyl do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych we wskazaniu do leczenia niedokrwistości, w której leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę jest nieskuteczne, wymagającej przetoczeń 2 lub więcej jednostek KKCz w ciągu 8 tygodni, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS) lub z nowotworami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS/MPN-RS-T). Lek Reblozyl nie jest wskazany do stosowania jako substytut przetoczeń KKCz u pacjentów wymagających natychmiastowej korekty niedokrwistości (FDA Reblozyl 2020). 28 sierpnia 2023 r. FDA rozszerzyła wskazania rejestracyjne dla leku Reblozyl o leczenie niedokrwistości, w której nie stosowano leczenia czynnikiem stymulującym

erytropoezę (*ESA-naïve*) u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku (MDS), który mogą wymagać regularnych przetoczeń KKCz (*FDA Reblozyl 2023*).

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie (*ChPL Reblozyl 2024*).

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Reblozyl z dnia 27 marca 2024 r. (*ChPL Reblozyl 2024*).

Tabela 38. Opis ocenianej interwencji – nazwa leku (substancja chemiczna).

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> EU/1/20/1452/001 EU/1/20/1452/002
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 marca 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości
	Kod ATC	B03XA06
	Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest 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, aktywna 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.</p>	

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

Mutacje somatyczne u pacjentów z MDS

Luspatercept wykazywał korzyści kliniczne i większą skuteczność od epoetyny alfa u pacjentów z różnymi mutacjami genów, często obserwowanymi w MDS niskiego ryzyka, z wyjątkiem mutacji genu CBL.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

U zdrowych ochotników i pacjentów luspatercept jest powoli wchłaniany po podaniu podskórnym, przy czym C_{max} w surowicy często obserwuje się około 7 dni po podaniu dawki w przypadku wszystkich poziomów dawek. Analiza farmakokinetyki (ang. *pharmacokinetic*, PK) populacyjnej sugeruje, że wchłanianie luspaterceptu do krążenia jest liniowe w zakresie badanych dawek, a miejsce podania zastrzyku podskórnego (górną część ramienia, udo lub brzuch) nie ma istotnego wpływu na wchłanianie. Zmienność międzyosobnicza AUC wynosiła około 37% u pacjentów z β -talasemią i u pacjentów z MDS.

Dystrybucja

W zalecanych dawkach średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji wynosiła 9,57 l w przypadku pacjentów z MDS i 7,26 l w przypadku pacjentów z β -talasemią. Mała objętość dystrybucji oznacza, że luspatercept jest uwięziony głównie w płynach pozakomórkowych, co jest zgodne z jego dużą masą cząsteczkową.

Metabolizm

Przewiduje się, że luspatercept będzie katabolizowany do aminokwasów w ogólnym procesie rozkładu białek.

Eliminacja

Nie przewiduje się, że luspatercept będzie wydalany z moczem ze względu na dużą masę cząsteczkową, przewyższającą wartość progową wykluczającą przesączanie kłębuszkowe. W zalecanych dawkach średnia geometryczna pozornego klirensu całkowitego wynosiła 0,47 l/dobę w przypadku z MDS i 0,44 l/dobę w przypadku pacjentów z β -talasemią. Średnia geometryczna okresu półtrwania w surowicy wynosiła około 14 dni w przypadku pacjentów z MDS i 11 dni w przypadku pacjentów z β -talasemią.

Liniowość lub nielinowość

Wzrost wartości C_{max} i AUC luspaterceptu w surowicy jest mniej więcej proporcjonalny do zwiększenia dawki z 0,125 do 1,75 mg/kg. Klirens luspaterceptu był niezależny od dawki lub czasu.

W przypadku podawania co trzy tygodnie, stężenie luspaterceptu w surowicy osiąga stan stabilny po 3 dawkach, przy czym współczynnik akumulacji wynosi około 1,5.

Odpowiedź Hb

U pacjentów, którzy otrzymali < 4 jednostki transfuzji czerwonych krwinek w ciągu 8 tygodni przed badaniem, stężenia Hb zwiększył się w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia, a wzrost ten był skorelowany z czasem do uzyskania wartości C_{max} luspaterceptu. Największy średni wzrost stężenia Hb zaobserwowano po podaniu pierwszej dawki, a po kolejnych dawkach zaobserwowano dodatkowe mniejsze wzrosty. Stężenie Hb powróciło do wartości wyjściowej około 6 do 8 tygodni od podania ostatniej dawki (od 0,6 do 1,75 mg/kg). Zwiększenie ekspozycji luspaterceptu na surowicę (AUC) było związane z wyższymi wzrostem stężenia Hb u pacjentów z MDS lub β -talasemią z opornością lub nietolerancją ESA.

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji, u których wyjściowa zależność od transfuzji wynosiła od 0 do 5 jednostek w ciągu 24 tygodni, zwiększenie ekspozycji na luspatercept w surowicy (uśrednione w czasie AUC) wiązało się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia zwiększenia stężenia Hb (≥ 1 g/dl lub $\geq 1,5$ g/dl) i dłuższym czasem utrzymywania się takiego zwiększenia Hb. Stężenie luspaterceptu w surowicy osiągające 50% maksymalnego efektu stymulującego produkcję Hb oszacowano na 7,6 $\mu\text{g/ml}$.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów w wieku od 18 do 95 lat, z medianą wieku 72 lata w przypadku pacjentów z MDS i 33 lata w przypadku pacjentów z β -talasemią. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w AUC lub klirensie w różnych grupach wiekowych u pacjentów z MDS (<65, 65-74 i ≥ 75 lat) ani u pacjentów z β -talasemią (18 do 71 lat).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (BIL, AIAT i AspAT \leq GGN; N=373), łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 1–1,5 x GGN i AIAT lub AspAT > GGN; N = 216), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 1,5– 3 x GGN, dowolne AIAT albo AspAT; N=189) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 3 x GGN, dowolne AIAT albo AspAT; N=74) według kryteriów zaburzeń czynności zdefiniowanych przez Narodowy Instytut Raka. Nie zaobserwowano wpływu kategorii czynności wątroby, podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (AIAT lub AspAT, do 3 x GGN) i podwyższonego stężenia całkowitej BIL (4–246 $\mu\text{mol/l}$) na klirens luspaterceptu. Nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy w średniej wartości Cmax i AUC w stanie stacjonarym w poszczególnych grupach czynności wątroby. Brak jest wystarczających danych dotyczących PK w przypadku pacjentów z aktywnością enzymów wątrobowych (AIAT lub AspAT) wynoszącą ≥ 3 x GGN. Brak danych PK w przypadku pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha), ponieważ nie przeprowadzono specjalnych badań w tym kierunku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością nerek (indywidualny współczynnik eGFR ≥ 90 ml/min; N = 471), łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR 60 do 89 ml/min; N=278) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR 30 do 59 ml/min; N=93) zgodnie ze wzorem MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*). Ekspozycja na luspatercept w stanie stacjonarym w surowicy (AUC) była o 24% do 41% większa u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Brak jest wystarczających danych dotyczących PK w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR < 30 ml/min) lub schyłkowej niewydolności nerek.

Inne czynniki wewnętrzne

Następujące cechy populacji nie mają klinicznie istotnego wpływu na AUC lub klirens luspaterceptu: płeć i rasa (azjatycka w porównaniu do białej).

Następujące wyjściowe charakterystyki choroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens luspaterceptu: stężenie erytropoetyny w surowicy (2,4–2920 U/l), zależność od transfuzji czerwonych krwinek (0–43 jednostki/24 tygodnie), niedokrwistość syderoblastyczna w przebiegu MDS, genotyp β -talasemii (β^0/β^0 w porównaniu do genotypu innego niż β^0/β^0) i splenektomia.

Objętość dystrybucji i klirens luspaterceptu zwiększały się wraz ze wzrostem masy ciała (33–124 kg), co uzasadnia stosowanie schematu dawkowania na podstawie masy ciała.

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

Wskazanie

- Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z niedokrwistością związaną z β -talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie

Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić stężenie hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę stężenie Hb sprzed transfuzji.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.

Zespoły mielodysplastyczne

Zalecany pożądany zakres stężenia Hb wynosi od 10 g/dl do 12 g/dl. Sposób zwiększania dawki w przypadku niewystarczającej odpowiedzi jest przedstawiony poniżej.

Tabela 1: Zwiększanie dawki w przypadku niewystarczającej odpowiedzi

Dawka 1 mg/kg	Zwiększenie dawki
Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1,0 mg/kg pacjent:	
<ul style="list-style-type: none"> • jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek lub • nie osiągnie stężenia Hb wynoszącego ≥ 10 g/dl, a zwiększenie stężenia Hb wynosić będzie 	Dawkę należy zwiększyć do 1,33 mg/kg
Dawka 1,33 mg/kg	Zwiększenie dawki
Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1,33 mg/kg pacjent:	
<ul style="list-style-type: none"> • jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek lub • nie osiągnie stężenia Hb wynoszącego ≥ 10 g/dl, a zwiększenie stężenia Hb wynosić będzie 	Dawkę należy zwiększyć do 1,75 mg/kg

Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg co 3 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki bezpośrednio po opóźnieniu przyjęcia dawki.

W przypadku pacjentów, u których stężenie Hb przed podaniem dawki będzie wynosić >9 g/dl i którzy jeszcze nie osiągnęli niezależności od transfuzji, może być wymagane zwiększenie dawki wedle uznania lekarza. Nie można wykluczyć ryzyka, że w przypadku jednoczesnego stosowania transfuzji, stężenie Hb wzrośnie do poziomu wyższego niż stężenie docelowe.

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (tj. niezależności od transfuzji), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki (patrz tabela 2.).

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

Zwiększenie do następnego poziomu dawki

Zwiększenie do następnego poziomu dawki biorąc pod uwagę aktualną dawkę przedstawiono poniżej.

Tabela 2: Zwiększenie do następnego poziomu dawki w przypadku MDS

Aktualna dawka	Zwiększona dawka
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Zmniejszenie dawki i opóźnione podanie dawki

W przypadku zwiększenia stężenia Hb o wartość >2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji w porównaniu z wartością Hb przy poprzedniej dawce, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki.

Jeśli stężenie Hb wynosi ≥ 12 g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż stężenie Hb osiągnie wartość $\leq 11,0$ g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu stężenia Hb (>2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) w porównaniu z wartością Hb przy poprzedniej dawce, należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół po podaniu dawki z opóźnieniem.

Nie należy zmniejszać dawki poniżej 0,8 mg/kg (w przypadku MDS lub β -talasemii zależnej od transfuzji) i poniżej 0,6 mg/kg (w przypadku β -talasemii niezależnej od transfuzji).

Poniżej przedstawiono zmniejszenie dawki podczas leczenia luspaterceptem.

Tabela 3: Zmniejszenie dawki w przypadku MDS

Aktualna dawka	Zwiększona dawka
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

Zalecenia dotyczące przerwania lub zmniejszenia dawki w przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem luspaterceptem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3: Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki

Działania niepożądane związane z leczeniem*	Zalecenia dotyczące dawkowania
Działania niepożądane stopnia 2. (patrz punkt 4.8), w tym nadciśnienie tętnicze stopnia 2 (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać leczenie Wdrożyć ponownie leczenie od poprzedniej dawki, gdy działanie niepożądane ulegnie poprawie lub nastąpi powrót do wartości wyjściowych
Nadciśnienie tętnicze stopnia ≥ 3 . (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać leczenie Wdrożyć ponownie leczenie od zmniejszonej dawki, gdy nadciśnienie będzie odpowiednio kontrolowane, zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi zmniejszania dawki
Inne utrzymujące się działania niepożądane stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.8 ChPL)	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać leczenie Wdrożyć ponownie leczenie od poprzedniej lub zmniejszonej dawki, gdy działanie niepożądane ulegnie poprawie lub nastąpi powrót do wartości wyjściowych, zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi zmniejszania dawki
Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego (ang. <i>extramedullary haemopoiesis</i> [EMH] <i>masses</i>) powodujące ciężkie powikłania (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie

* Stopień 1.: łagodne; stopień 2.: umiarkowane; stopień 3.: ciężkie; stopień 4.: zagrażające życiu.

Pominięcie dawek

W przypadku pominięcia lub opóźnienia w stosunku do zaplanowanego podania leku pacjentowi należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Reblozyl, a dawkowanie powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniami, z odstępem co najmniej 3 tygodni pomiędzy dawkami.

Pacjenci, u których nastąpiła utrata odpowiedzi

Jeżeli u pacjentów nastąpi utrata odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Reblozyl, należy ocenić czynniki przyczynowe (np. epizod krwawienia). Jeżeli typowe przyczyny utraty odpowiedzi hematologicznej zostaną wykluczone, należy rozważyć zwiększenie dawki w sposób opisany powyżej dla konkretnego wskazania leczniczego.

Przerwanie stosowania produktu leczniczego

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji (u pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji), zwiększenie stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej przy braku transfuzji (u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji) lub zmniejszenie zależności od transfuzji, w tym brak zwiększenia stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej (u pacjentów z MDS) po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku produktu leczniczego Reblozyl (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z β -talasemią w wieku ≥ 60 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku pacjentów, u których stężenie bilirubiny całkowitej (BIL) wynosi $>$ górnej granicy normy (GGN) i (lub) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) wynosi $< 3 \times$ GGN (patrz punkt 5.2 ChPL).

Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN lub uszkodzeniem wątroby stopnia ≥ 3 wg CTCAE z powodu braku danych (patrz punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym [indywidualny szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) od 30 do 89 ml/min].

Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR < 30 ml/min) z powodu braku danych klinicznych (patrz punkt 5.2 ChPL). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w punkcie wyjściowym obserwowano większą ekspozycję (patrz punkt 5.2 ChPL). W związku z tym pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych i odpowiednio dostosować dawkę.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl u dzieci i młodzieży we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne oraz u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu β -talasemia nie jest właściwe. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Reblozyl u dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 18 lat we wskazaniu β -talasemia. Dane niekliniczne znajdują się w punkcie 5.3 ChPL.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Po rekonstytucji roztwór produktu leczniczego Reblozyl należy wstrzyknąć podskórnie w górną część ramienia, udo lub brzuch. Należy obliczyć dokładną całkowitą objętość sporządzonego roztworu wymaganego dla pacjenta i pobrać ją powoli z jednodawkowej fiolki/fiolek do strzykawki.

Zalecana maksymalna objętość produktu leczniczego w miejscu wstrzyknięcia to 1,2 ml. Jeśli wymagane jest podanie więcej niż 1,2 ml, całkowita objętość powinna zostać podzielona na oddzielne wstrzyknięcia o podobnej objętości i podawana w różne miejsca, stosując tę samą okolicę anatomiczną, ale po przeciwnej stronie ciała.

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

Przeciwwskazania

Jeśli wymagane są wielokrotne wstrzyknięcia, do każdego wstrzyknięcia podskórnego należy użyć nowej strzykawki i igły. Z fiolki należy podać nie więcej niż jedną dawkę.

Jeśli roztwór produktu leczniczego Reblozyl został schłodzony po rekonstytucji, należy go wyjąć z lodówki 15–30 minut przed wstrzyknięciem, aby umożliwić osiągnięcie temperatury pokojowej. Zwiększy to komfort wstrzyknięcia.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Cięża (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Pacjenci wymagający leczenia w celu kontrolowania wzrostu nowotworów EMH (patrz punkt 4.4 ChPL).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W przypadku pacjentów z β -talasemią zgłaszano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u 3,6% (8/223) pacjentów leczonych luspaterceptem w części badania przedrejestracyjnego prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów zależnych od transfuzji oraz u 0,7% (1/134) pacjentów w otwartej części badania przedrejestracyjnego u pacjentów niezależnych od transfuzji. Zgłoszone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, zatorowość płucną, udar niedokrwienny i zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych (patrz punkt 4.8 ChPL). U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wykonano splenektomię i występował u nich co najmniej jeden inny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (np. trombocytoza lub towarzyszące stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w wywiadzie). Wystąpienie zdarzenia zakrzepowo-zatorowego nie było skorelowane z podwyższonymi stężeniami Hb. Potencjalne korzyści związane z leczeniem luspaterceptem należy rozważyć w odniesieniu do potencjalnego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z β -talasemią, u których wykonano splenektomię i u których występują inne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową według aktualnych wytycznych klinicznych w przypadku pacjentów z β -talasemią, w przypadku których występuje wyższe ryzyko.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku pacjentów z MDS zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszano u 3,9% (13/335) pacjentów leczonych luspaterceptem. Zgłoszone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały niedokrwienie mózgu i udar naczyniowy mózgu u 1,2% (4/335) 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 ze zwiększonym stężeniem Hb, liczbą płytek krwi lub nadciśnieniem tętniczym.

Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego

U pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego (ang. *extramedullary haemopoiesis* [EMH] masses) obserwowano u 3,2% (10/315) pacjentów leczonych luspaterceptem w badaniu przedrejestracyjnym i w długoterminowym badaniu obserwacyjnym. Objawy ucisku rdzenia kręgowego związane z nowotworami EMH wystąpiły u 1,9% (6/315) pacjentów leczonych luspaterceptem (patrz punkt 4.8 ChPL).

U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji nowotwory EMH obserwowano u 6,3% (6/96) pacjentów leczonych luspaterceptem w badaniu przedrejestracyjnym. Objawy ucisku rdzenia kręgowego związane z nowotworami EMH wystąpiły u 1,0% (1/96) pacjentów leczonych luspaterceptem. W otwartej części badania nowotwory EMH obserwowano u 2 dodatkowych pacjentów, łącznie u 8/134 (6,0%) pacjentów (patrz punkt 4.8 ChPL).

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Reblozyl (luspatercept)

U pacjentów z nowotworami EMH może wystąpić nasilenie tych nowotworów i powikłań podczas leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą się różnić w zależności od umiejscowienia anatomicznego. Pacjentów należy monitorować na początku i w trakcie leczenia pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych lub powikłań wynikających z nowotworów EMH i należy leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Leczenie luspaterceptem należy przerwać w przypadku poważnych powikłań związanych z nowotworami EMH.

Podwyższone ciśnienie krwi

W badaniach przedrejestracyjnych dotyczących MDS i β -talasemii u pacjentów leczonych luspaterceptem wykazano średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o maksymalnie 5 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego obserwowano w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Leczenie należy rozpocząć tylko wówczas, gdy ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane. Ciśnienie krwi należy monitorować przed każdym podaniem luspaterceptu. Dawka luspaterceptu może wymagać dostosowania lub może być podana z opóźnieniem, a pacjentów należy leczyć z powodu nadciśnienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (patrz tabela 6. w punkcie 4.2 ChPL). W przypadku utrzymującego się nadciśnienia tętniczego lub zaostżenia występującego wcześniej nadciśnienia należy ponownie ocenić potencjalne korzyści z leczenia produktem leczniczym Reblozyl.

Złamanie urazowe

U pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji złamanie urazowe obserwowano u 0,4% (1/223) pacjentów leczonych luspaterceptem.

U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji złamanie urazowe obserwowano u 8,3% (8/96) pacjentów leczonych luspaterceptem. Pacjentów należy poinformować o ryzyku złamania urazowego.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Reblozyl powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu chorób hematologicznych.

6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Reblozyl finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (MZ 18/09/2024) w leczeniu dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń

Reblozyl (luspatercept)

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

(≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące wspomnianego obowiązującego programu lekowego zaprezentowano w rozdziale 11.6.

Tabela 39. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Luspaterceptum	Reblozyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	1 fiol.	07640133688244	1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę - luspatercept	6577,10	7103,27	7529,47	7529,47	B.142.	bezpłatny	0
Luspaterceptum	Reblozyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 75 mg	1 fiol.	07640133688251	1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę - luspatercept	19731,30	21309,80	22588,39	22588,39	B.142.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

7 Rekomendacje agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Reblozyl nie podlegał ocenie przed AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Wcześniej-
sze oceny dla leku Reblozyl prowadzone były dla

- w ramach RDTL:
 - we wskazaniu MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów z jednoliniową dysplazją (MDS-RS-SLD), IPSS - ryzyko niskie, wcześniejsze leczenie darbopoetyną, zależność od przetoczeń KKCz. Zarówno Rada Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku) jak i Prezes Agencji (Opinia nr 151/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.) uznali za zasadne finansowanie luspaterceptu w tym wskazaniu;
 - we wskazaniu zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7). Zarówno Rada Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku) jak i Prezes Agencji (Opinia nr 164/2020 z dnia 10 grudnia 2020 r.) uznali za zasadne finansowanie luspaterceptu w tym wskazaniu;
- w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI):
 - we wskazaniu niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych oraz we wskazaniu niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasiemią. Rada Przejrzystości uznała za zasadne uwzględnienie Reblozylu w wykazie TLI, we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych oraz za niezasadne uwzględnienie Reblozylu w wykazie TLI we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasiemią (Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku).
- w ramach oceny na podstawie art. 35 ust 1. Ustawy do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne uwzględnienie Reblozylu we wspomnianym programie lekowym wskazując na brak efektywności kosztowej i brak propozycji RSS (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku). Również Prezes AOTMiT nie rekomendował objęcia refundacją leku

Reblozyl na proponowanych warunkach, wskazując, że w pierwszej kolejności wzięto pod uwagę, że wnioskodawca w swoich analizach nie zaproponował żadnego instrumentu dzielenia ryzyka pomimo faktu, iż oszacowany ICUR przekraczał ustawowo przyjęty próg opłacalności) oraz pomimo niepewności co do liczebności populacji docelowej, a płatnik musiałby się zmierzyć z nieprzewidzianymi dodatkowymi wydatkami (Rekomendacja nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 r.).

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Reblozyl stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu niedokrwistości w przebiegu MDS o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę lub z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA.

przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Rekomendację wydaną dla oceny zasadności finansowania leku Reblozyl w ocenianym wskazaniu odnaleziono na portalu IQWiG (*IQWiG 2024*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 24.09.2024 r.

Tabela 40. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Reblozyl.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA);</i>	2024	negatywna	Wskazanie: u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim: <ul style="list-style-type: none"> • którzy nie otrzymywali wcześniej terapii opartej na ESA, a dla których terapia ta jest odpowiednia, • którzy nie odpowiedzieli w zadowalający sposób na terapię opartą na ESA lub dla których terapia ta nie jest odpowiednia, bez pierścieniowatych syderoblastów (IQWiG 2024). Ostateczną rekomendację w sprawie refundacji wydaje G-BA – do dnia przeprowadzenia wyszukiwania nie została ona opublikowana (G-BA 2024).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	–	–	–
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	–	–	–
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	–	–	–
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	–	–	–
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	–	–	–
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	–	–	–

Niemiecka agencja oceniała lek Reblozyl stosowany u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim:

- którzy nie otrzymywali wcześniej terapii opartej na ESA, a dla których terapia ta jest odpowiednia,

Reblozyl (luspatercept)

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

- którzy nie odpowiedzieli w zadowalający sposób na terapię opartą na ESA lub dla których terapia ta nie jest odpowiednia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Jako komparatory wskazano odpowiedniej przetoczenia KKCz w połączeniu z terapią chelatującą; lenalidomid (tylko dla pacjentów z izolowaną delecją 5q, gdy inne opcje leczenia są niewystarczające lub nieodpowiednie) oraz ESA, z uwzględnieniem poziomu erytropoetyny w surowicy, cytogenetyki oraz wcześniejszego leczenia. Należy jednak wskazać, że w opinii G-BA ESA stanowią odpowiednią terapię porównawczą jedynie dla pacjentów z poziomem erytropoetyny w surowicy <200 U/l jako opcja terapii indywidualnie dopasowanej do pacjenta. W ocenie przed IQWiG pod uwagę brane są wyłącznie wyniki badań RCT. Wnioskodawca przedłożył do oceny wyniki badania *COMMANDS*, w którym wzięli udział pacjenci z poziomem EPO <500 U/l, którzy w grupie porównawczej otrzymywali terapię z zastosowaniem ESA, jednak wnioskodawca dostarczył dodatkowe analizy dla subpopulacji z badania *COMMANDS*, obejmujące jedynie pacjentów z poziomem EPO <200 U/l (79,6% całej populacji badania), które zostały uwzględnione w ocenie korzyści. Wnioskodawca nie przedłożył żadnych danych odpowiednich dla porównania luspaterceptu z lenalidomidem. W wyniku tej oceny nie stwierdzono dodatkowych korzyści z zastosowania luspaterceptu w ocenianych populacjach (*IQWiG 2024*). Ostateczną rekomendację w sprawie refundacji wydaje G-BA – do dnia przeprowadzenia wyszukiwania nie została ona opublikowana (*G-BA 2024*).

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl w pełnej populacji rejestracyjnej, czyli chorych w wieku 18 lat i powyżej z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, poprzez rozszerzenie finansowania o chorych nieleczonych leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1), co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami towarzystw medycznych (NCCN 3.2024). W związku z powyższym dobór komparatorów przedstawiono oddzielnie dla tych podgrup. Przy doborze komparatorów należy także wyraźnie odróżniać leki stosowane jako przyczynowe leczenie MDS, wpływające na wszystkie linie komórkowe, od leków dedykowanych stymulacji linii czerwono krwinkowej, jak ESA oraz luspatercept.

Podgrupa pacjentów nieleczonych ESA

Obok luspaterceptu jako inne opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania na tym etapie leczenia wskazuje się przede wszystkim ESA – epoetynę alfa lub darbopoetynę alfa (PTOK 2020: Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l; PALG 2022: EPO ≤500 U/l; NCCN 3.2024: EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO ≤500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1; ESMO 2020 [dot. wyłącznie epoetyny alfa]: EPO <500 U/l oraz EPO ≥500 U/l, brak del(5q); BSH 2021), z możliwością ich zastosowania z/bez podawania G-CSF (PTOK 2020, PALG 2022 – w przypadku neutropenii z nawracającymi/ciężkimi zakażeniami; BSH 2021).

Reblozyl (luspatercept)

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

Zarówno epoetyna alfa, jak i darbopoetyna alfa są refundowane w warunkach polskich, w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu chorych na MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS i wyłącznie, kiedy nie stwierdza się del(5q). Należy jednak podkreślić, że jedynie epoetyna elfa dopuszczona jest do stosowania w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl) u dorosłych z pierwotnymi MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, u których zawartość erytropoetyny w surowicy jest niska (< 200 mJ./ml) (*ChPL Binocrit 2024*). 21 lutego 2018 r. firma Amgen Europe B.V. oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze wycofania wniosku o dodanie wskazania do stosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym do dotychczasowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Leczniczego Aranesp (*CHMP Aranesp 2018*). W chwili obecnej darbopoetyna alfa nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych na MDS (*ChPL Aranesp 2024*). Jednak, **biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz możliwość refundacji ESA dla polskich chorych na MDS należy wskazać, że leczenie to stanowi właściwy komparator dla leku Reblozyl w ocenianej populacji.**

Jako opcja leczenia w wytycznych wskazywany jest również lenalidomid, jednak zwykle zalecany jest on dla chorych z wykrytą del(5q) (*PALG 2022*: Hb < 10 g/dl, EPO ≥ 500 U/l, del(5q) RBC-TD; *PTOK 2020*: del(5q) RBC-TD; *NCCN 3.2024*: EPO ≤ 500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO > 500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO > 500 mU/ml, brak del(5q) \pm innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS $< 15\%$ lub RS $< 5\%$ z mutacją *SF3B1*, przy braku spodziewanej odpowiedzi na IST; *BSH 2021*: del(5q); *ESMO 2020*: EPO ≥ 500 U/l, del(5q)). Należy przy tym zaznaczyć, że warunki finansowania lenalidomidu w warunkach polskich wskazują, że może być on stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, co wskazuje, że jego zastosowanie w I linii leczenia ograniczone jest jednak wyłącznie do sytuacji, gdy niemożliwe jest zastosowanie innych opcji terapeutycznych. W praktyce jest to więc warunek zbliżony do sformułowanego w przypadku obowiązujących już dla luspaterceptu warunków refundacji tj. drugiej części zapisu „u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia” informującej o możliwości zastosowania leku Reblozyl w przypadku, gdy przeciwskazane jest stosowanie ESA. Dodatkowo leczenie lenalidomidem może być prowadzone wyłącznie po potwierdzeniu delecji 5q, a pacjenci z tą nieprawidłowością byli wyłączeni z badania COMMANDS. **Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę nową, rozszerzającą populację refundacyjną dla leku Reblozyl, należy wskazać, że lenalidomid nie stanowi właściwego komparatora.**

Wytyczne kliniczne wskazują, że zalecane może być również zastosowanie IST, obejmującej podawanie cyklosporyny A z/bez ATG, jednak należy podkreślić, że w większości dokumentów IST opisano jest jako element postępowania w przypadku cytopenii (*PALG 2022*), trombocytopenii (*PALG 2022*, *PTOK 2020*, *NCCN 3.2024*, *ESMO 2020*) lub neutropenii (*PALG 2022*, *NCCN 3.2024*, *ESMO 2020*), a nie jako postępowanie właściwe w przypadku niedokrwistości zależnej od przetoczeń (z wyjątkiem wytycznych *NCCN 3.2024*, gdzie z/bez skojarzenia z eltrombopagiem wskazane są do leczenia niedokrwistości dla chorych EPO >500 mU/ml, brakiem del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją *SF3B1*, przy spodziewanej odpowiedzi na IST). W warunkach polskich cyklosporyna jest dostępna w refundacji aptecznej w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne, natomiast ATG nie są refundowane. Z uwagi **na powyższe, jako że stosowanie IST nie jest rekomendowane i refundowane w ramach postępowania właściwego dla leczenia niedokrwistości w przebiegu MDS należy wskazać, że nie stanowi ono właściwego komparatora.**

Zgodnie z rekomendacjami *NCCN 3.2024* u chorych, u których nie stwierdza się del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przy obecności syderoblastów pierścieniowatych <15% (lub RS <5% z mutacją *SF3B1*) i jeśli EPO >500 mU/ml, gdy prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST jest niskie jedną z opcji postępowania stanowi zastosowanie HMA. Należy jednak zwrócić uwagę, że w zaleceniach krajowych HMA pozycjonowane są na dalszych etapach leczenia niż rozważany dla luspaterceptu tj. u chorych niereagujących na leczenie lub po utracie odpowiedzi na ESA (*PALG 2022*, *PTOK 2020*). Leczenie HMA jest również wskazywane jako opcja terapeutyczna przy występującej u chorych na MDS neutropenii (*ESMO 2020*, *PALG 2022*) i/lub trombocytopenii (*ESMO 2020*, *PTOK 2020*, *NCCN 3.2024*) i/lub cytopenią (*PALG 2022*). Jedynym lekiem z grupy HMA dopuszczonym do stosowania na terenie UE jest azacytydyna. Jest ona finansowana w warunkach polskich w ramach katalogu chemioterapii do leczenia MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg IPSS, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. **Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz możliwość refundacji HMA dla polskich chorych na MDS należy wskazać, że leczenie to nie stanowi właściwego komparatora dla leku Reblozyl w ocenianej populacji.**

Tabela 41. Zestawienie opcji terapeutycznych rekomendowanych w leczeniu I linii niedokrwistości w przebiegu MDS.

Terapia	Terapia wskazana w leczeniu I linii chorych na MDS z grup niższego ryzyka?				
	PALG 2022	PTOK 2020	NCCN 3.2024	BSH 2021	ESMO 2020
epoetyna elfa	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO ≤500 U/l 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną EPO ≤500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i> 		<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO <500 U/l, EPO ≥500 U/l, brak del(5q)
ESA					
darbopoetyna alfa	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO ≤500 U/l 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną EPO ≤500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości 	
G-CSF (±ESA)					
<ul style="list-style-type: none"> filgrastim [Accofil, Zarzio] pegfilgrastin [Pelgraz, Ziextenzo] 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l, w przypadku neutropenii z nawracającymi/ciężkimi zakażeniami 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO ≤500 U/l, MDS-RS w przypadku neutropenii z nawracającymi/ciężkimi zakażeniami 		<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości 	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> EPO <500 U/l, EPO ≥500 U/l, brak del(5q)
luspatcept [Reblozyl]	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: 		<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: 		

Reblozyl (luspatcept)

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

Terapia	Terapia wskazana w leczeniu I linii chorych na MDS z grup niższego ryzyka?				
	PALG 2022	PTOK 2020	NCCN 3.2024	BSH 2021	ESMO 2020
	<ul style="list-style-type: none"> o Hb <10 g/dl, EPO ≥500 U/l, MSD-RS RBCT-TD, niekwalifikujący się do ESA 		<ul style="list-style-type: none"> o brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją <i>SF3B1</i> o EPO ≤500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i> 		
lenalidomid	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o Hb <10 g/dl, EPO ≥500 U/l, del(5q) RBC-TD 	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o del(5q) RBC-TD 	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną o EPO >500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną o EPO >500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i>, przy braku spodziewanej odpowiedzi na IST 	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o del(5q) 	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o EPO ≥500 U/l, del(5q)
	<ul style="list-style-type: none"> • wyłącznie u chorych z objawową cytopenią, trombocytopenią lub neutropenią 	<ul style="list-style-type: none"> • wyłącznie u wybranych chorych z trombocytopenią 	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu klinicznie istotnej trombocytopenii lub neutropenii 		<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu objawowej trombocytopenii i neutropenii
IST	cyklosporyna A ± ATG		<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia niedokrwistości ± eltrombopag: <ul style="list-style-type: none"> o EPO >500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i>, 		

Reblozyl (luspatercept)

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

Terapia	Terapia wskazana w leczeniu I linii chorych na MDS z grup niższego ryzyka?				
	PALG 2022	PTOK 2020	NCCN 3.2024	BSH 2021	ESMO 2020
HMA azacytydyna	niezalecane jako niezatwierdzone w UE		przy spodziewanej odpowiedzi na IST		
			<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o EPO >500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i>, przy braku spodziewanej odpowiedzi na IST 		
decytabina	niezalecane jako niezatwierdzone w UE		<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o EPO >500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją <i>SF3B1</i>, przy braku spodziewanej odpowiedzi na IST 		
				<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o del(5q) 	
allo-HSCT	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia niedokrwistości: <ul style="list-style-type: none"> o Hb <10 g/dl, EPO ≥500 U/l, brak del(5q) i nie MDS-RS RBC-TD/TI o Hb ≥10 g/dl, EPO ≥500 U/l 				

Reblozyl (luspatercept)

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

Podgrupa pacjentów z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub niekwalifikujących się do takiego leczenia

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce, brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce dla wnioskowanej podgrupy.

Zgodnie z polskimi wytycznymi u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, jako inne metody niż luspatercept należy rozważyć zastosowanie HMA (azacytydyny, decytabiny) lub lenalidomidu. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (PTOK 2020). Zgodnie z wytycznymi zagranicznymi metody leczenia niedokrwistości drugiej linii po niepowodzeniu ESA u pacjentów bez del5q obejmują lenalidomid ± ESA (ESMO 2020, NCCN 3.2024) i HMA (ESMO 2020, NCCN 3.2024), ale nie są one zatwierdzone w Europie do tego wskazania. Zastosowana może być również ATG, jednak leczenie to może być rozważane tylko w wąskiej grupie pacjentów, gdyż korzystne wyniki uzyskiwano tylko u pacjentów stosunkowo młodych (<65 lat), z MDS o niższym ryzyku z niedawną transfuzją RBC, z prawidłowym kariotypem, bez nadmiaru blastów i genotypu HLADR15 oraz u pacjentów z trombocytopenią, małym klonem PNH lub hipokomórkowością szpiku (ESMO 2020).

W warunkach polskich w rozważanej populacji chorych tj. z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS- tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia finansowaniem objęty jest wyłącznie lenalidomid. Należy jednak zauważyć, że finansowanie to dotyczy jedynie części tej podgrupy pacjentów, tj. z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Należy także zaznaczyć, że zastosowanie darbe-poetyny i epoetyny alfa nie jest dopuszczone w tej populacji. Podobnie pacjenci z izolowaną delecją 5q również byli wyłączeni z badań klinicznych dla luspaterceptu.

W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym dostępnym dla dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu nowotworów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z nieobecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie

ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że 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 przeciwwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb (+/- placebo). Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* (EMA) dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych z 2015 roku (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych), placebo dodane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (zgodnie z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) stanowi akceptowalny komparator w przypadku, gdy nie jest dostępny żaden inny specyficzny aktywny lek w leczeniu danych objawów (EMA 2015).

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

MDS niższego ryzyka (ryzyko bardzo niskie, niskie lub pośrednie wg IPSS-R [revised IPSS] lub niskie lub pośrednie 1 wg IPSS [International Prognostic Scoring System]) mogą na początku być bezobjawowe, ale u większości chorych wystąpią objawy niedokrwistości, które wymagają częstych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), które prowadzą do przeładowania żelazem i hemosyderozy. Celem leczenia u chorych z niedokrwistością zależną od przetoczeń jest poprawa jakości życia i kontrola objawów cytopenii linii czerwono-krwinkowej. (Dwilewicz-Trojaczek 2023). Zgodnie z wytycznymi EMA niezależność od przetoczeń stanowi akceptowalny punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących MDS (EMA 2015). W ocenianej populacji docelowej tj. pacjentów z niedokrwistością z MDS z grup niższego ryzyka głównymi celami terapii jest leczenie niedokrwistości w sposób pozwalający na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby oraz związanych z nimi osiągnięciem **zmniejszenia obciążenia przetoczeniami KKCz** (niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek, liczba przetoczeń KKCz). Poprawa hematologiczna, a w tym **odpowiedź czerwono-krwinkowa** stanowi część oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami *International Working Group* (IWG) (szczegółowo opisanych w rozdziale 2.9.1). Odpowiedź czerwono-krwinkowa oznacza zmniejszenie liczby przetoczeń oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny.

U części pacjentów występuje także skaza krwotoczna małopłytkowa oraz neutropenia prowadząca do zakażeń, chorzy z MDS niższego ryzyka często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień. Dodatkowym punktem końcowym podlegającym ocenie może być zatem również **odpowiedź płytkowa i neutrofilowa**.

Progresja MDS do bardziej zaawansowanych stadium lub do AML powoduje pogorszenie rokowania. W związku z tym każde leczenie, które może opóźnić lub zapobiec progresji choroby ma pozytywny wpływ na wyniki leczenia (EMA 2015), w związku z czym ocenie należy poddać również **ryzyko transformacji w AML**.

Zarówno EMA, jak i FDA wskazują, że złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), jako iż OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego

pełna (ostateczne) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub konieczność rekrutacji bardzo dużych liczebności pacjentów. W przypadku MDS zwiększona śmiertelność jest głównie związana z nasilonymi krwawieniami i ciężkimi zakażeniami w przebiegu małopłytkowości i neutropenii oraz transformacją w AML. Wpływ na **śmiertelność** związaną z niedokrwistością zależną od przetoczeń i powikłaniami licznych transfuzji może być trudniejszy do wykazania, ale należy taki punkt końcowy uwzględnić w ocenie.

Ponadto, eksperci EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby. Pod uwagę należy szczególnie wziąć punkty końcowe oceniane za pomocą zwalidowanych narzędzi/kwestionariuszy (EMA 2017, EMA 2016). W związku z powyższym ocenie podlegać będzie **jakość życia** pacjentów.

Istotna jest również ocena **bezpieczeństwa** stosowania terapii – częstość, rodzaj i nasilenie rodzaj odnotowywanych AEs, ocena AEs szczególnego zainteresowania, ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 42. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Odpowiedź na leczenie – poprawa hematologiczna: odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E) – liczba przetoczeń, stężenie hemoglobiny; odpowiedź płytkowa, odpowiedź neutrofilowa	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • główny cel leczenia – leczenie niedokrwistości zależnej od przetoczeń jako jednego z objawów MDS • związek z rokowaniem, przebiegiem schorzenia • związek z jakością życia • związek ze śmiertelnością – konieczność przetoczeń oraz zwiększenie liczby przetaczanych jednostek KKCz oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i zwiększenie ryzyka zakaże/zgonu

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> MDS w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu stymulacja erytropoezy jest postępowaniem objawowym, korygującym jeden z objawów w przebiegu MDS
transformacja w ostrą białaczkę szpikową	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> progresja do AML znacząco pogarsza rokowanie, zwiększa śmiertelność i obniża jakość życia stymulacja erytropoezy jest postępowaniem objawowym, korygującym jeden z objawów w przebiegu MDS, nie stanowiąc leczenia przyczynowego MDS
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Niedokrwistość w przebiegu MDS jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Konieczność zastosowania przetoczeń/zwiększenie obciążenia nimi prowadzi do pogorszenia rokowania, zwiększenia ryzyka zakażeń lub zgonu. Ocena jakości życia umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Reblozyl stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu niedokrwistości w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 43. 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 pierścieniowatych 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, bez względu na zależność od przetoczeń, poszukując wyników w podgrupie docelowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<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- lekami stymulującymi 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</i>, BSC) +/- 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 farmokokinetyki/farmakodynamiki 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 	<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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</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*

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Reblozyl w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Reblozyl w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej,

Reblozyl (luspatercept)

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

uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Reblozyl jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych na wnioskowanych warunkach; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Reblozyl w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w ocenianej populacji chorych na niedokrwistość w przebiegu MDS.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Reblozyl. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia niedokrwistości w przebiegu MDS. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych,

wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

11 Załączniki

11.1 Klasyfikacja WHO z 2016 r. dotycząca MDS

Według modyfikacji klasyfikacji WHO z 2016 roku wszystkie typy nowotworów mielodysplastycznych są poprzedzone nazwą MDS. O przynależności do określonego podtypu bez nadmiaru blastów i del(5q) decyduje w pierwszej kolejności liczba dysplastycznych linii komórkowych, a nie cytopenii. Klasyfikację tą zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Klasyfikacja WHO z 2016 r. dotycząca MDS (PALG 2022a).

Nazwa	Liczba linii z dysplazją	Cytopenie*	Syderoblasty pierścieniowate (%)	Blasty w BM i PB (%)	
MDS z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD)	1	1 lub 2	< 15/< 5**	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera	
MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD)	2 lub 3	1–3	< 15/< 5**	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera	
MDS z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS)	MDS-RS-SLD	1	1 lub 2	≥ 15/≥ 5**	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera
	MDS-RS-MLD	2 lub 3	1–3	≥ 15/≥ 5**	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera
MDS z izolowaną del(5q)***	1–3	1–2	Brak lub jakiegokolwiek	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera	
MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB)	MDS-EB1	0–3	1–3	Brak lub jakiegokolwiek	BM 5–9 lub PB 2–4, bez pałeczek Auera
	MDS-EB2	0–3	1–3	Brak lub jakiegokolwiek	BM 10–19 lub PB 5–19 lub pałeczki Auera
MDS niesklasyfikowany (MDS-U)	z 1% blastów we krwi obwodowej	1–3	1–3	Brak lub jakiegokolwiek	BM < 5, PB = 1, bez pałeczek Auera
	pancytopenia z jednoliniową dysplazją	1	3	Brak lub jakiegokolwiek	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera
	bez dysplazji ze zmianą cytogenetyczną definiującą MDS****	0	1–3	Brak lub jakiegokolwiek	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera
	del(5q) i pan-cytopenia	1–3	3	Brak lub jakiegokolwiek	BM < 5, PB < 1, bez pałeczek Auera
Cytopenia oporna dzieci (refractory cytopenia of childhood)	1–3	1–3	Brak	BM < 5, PB < 2	

* – Cytopenie są zdefiniowane następująco: stężenie hemoglobiny (Hb) < 10,0 g/dl, liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilów < $1,8 \times 10^9/l$. Rzadko MDS może przebiegać z łagodną niedokrwistością lub trombocytopenią powyżej podanych wartości. Monocyty we krwi obwodowej < $1 \times 10^9/l$;

** – obecna jest mutacja *SF3B1*;

*** – obecność cytogenetycznych nieprawidłowości del(5) ± dodatkowa aberracja bez zaburzeń chromosomu 7;

**** – obecność typowych zmian cytogenetycznych;

BM – szpik kostny (z ang. *bone marrow*); **MDS-EB** – MDS z nadmiarem blastów (z ang. *MDS with excess blasts*); **MDS-MLD** – MDS z wieloliniową dysplazją (z ang. *MDS with multilineage dysplasia*); **MDS-SLD** – MDS z jednoliniową dysplazją (z ang. *MDS with single lineage dysplasia*); **MDS-RS** – MDS z syderoblastami pierścieniowatymi (z ang. *MDS with ring sideroblasts*); MDS-U – MDS niesklasyfikowany (z ang. *MDS unclassifiable*); **PB** – krew obwodowa (z ang. *peripheral blood*).

11.2 Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 45. Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), 2021 (PALG 2022)	Brak informacji	Brak informacji
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2020 (PTOK 2020)	Brak informacji	<p>Jakość dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. <p>Kategoria rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A– Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B– Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 (NCCN 3.2024)	Brak informacji	<p>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
British Society of Haematology (BSH), 2021 (BSH 2021)	Brak informacji	Zgodnie z systemem GRADE
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020 (ESMO 2020)	Zadeklarowano brak ze- wnętrznego finansowania	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> I- Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności II- Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności

Rebzołyl (Iuspatcept)

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

Organizacja, rok (źródło)	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
		<ul style="list-style-type: none"> • III- Prospektywne badania kohortowe • IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne • V- Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A- Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. • B- Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. • C- Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. • D- Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. • E- Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie

11.3 Opis komparatora – epoetyna alfa

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Binocrit z dnia 11 lipca 2024 r. (*ChPL Binocrit 2024*).

Tabela 46. Opis komparatora – epoetyna alfa.

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)					
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 A-6250 Kundl Austria			
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Binocrit 1000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/410/001 • EU/1/07/410/002 • EU/1/07/410/027 	Binocrit 2000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/410/003 • EU/1/07/410/004 • EU/1/07/410/029 	Binocrit 3000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/410/005 • EU/1/07/410/006 • EU/1/07/410/031 	Binocrit 4000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/410/007 • EU/1/07/410/008 • EU/1/07/410/033

Rebzołyl (Iuspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

	• EU/1/07/410/028	• EU/1/07/410/030	• EU/1/07/410/032	• EU/1/07/410/034	• EU/1/07/410/036
	Binocrit 6000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/011 • EU/1/07/410/012 • EU/1/07/410/037 • EU/1/07/410/038	Binocrit 7000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/017 • EU/1/07/410/018 • EU/1/07/410/039 • EU/1/07/410/040	Binocrit 8000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/013 • EU/1/07/410/014 • EU/1/07/410/041 • EU/1/07/410/042	Binocrit 9000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/019 • EU/1/07/410/020 • EU/1/07/410/043 • EU/1/07/410/044	Binocrit 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/015 • EU/1/07/410/016 • EU/1/07/410/045 • EU/1/07/410/046
	Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/021 • EU/1/07/410/022 • EU/1/07/410/047 • EU/1/07/410/053 • EU/1/07/410/048	Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/023 • EU/1/07/410/024 • EU/1/07/410/049 • EU/1/07/410/054 • EU/1/07/410/050	Binocrit 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/07/410/025 • EU/1/07/410/026 • EU/1/07/410/051 • EU/1/07/410/055 • EU/1/07/410/052		
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 lipca 2024 r.				
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna				
Kod ATC	B03XA01				
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Binocrit 1000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Binocrit 2000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Binocrit 3000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Binocrit 4000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Binocrit 5000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 				

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

- Binocrit 6000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 7000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 8000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 9000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
- Binocrit 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Erytropoetyna jest hormonem glikoproteinowym, wytwarzanym głównie przez nerki w odpowiedzi na niedotlenienie i jest kluczowym regulatorem wytwarzania czerwonych krwinek. Erytropoetyna bierze udział we wszystkich fazach erytropoezy i wywiera swoje główne działanie na poziomie prekursorów erytroidowych. Po połączeniu się z receptorem na powierzchni komórki, erytropoetyna aktywuje szlaki transdukcji sygnałów, które zaburzają apoptozę, i stymuluje proliferację komórek erytroidalnych. Rekombinowana ludzka erytropoetyna (epoetyna alfa), podlegająca ekspresji w komórkach jajnika chomika chińskiego, posiada sekwencję 165 aminokwasów, co jest identyczne z ludzką erytropoetyną moczową; obu substancji nie można odróżnić na podstawie badań czynnościowych. Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek różnych nowotworów.

Działanie farmakodynamiczne*Zdrowi ochotnicy*

Po podaniu pojedynczych dawek (20 000 do 160 000 j.m. podskórnie) epoetyny alfa odnotowano odpowiedź zależną od dawki dla badanych znaczników farmakodynamicznych, w tym retikulocytów, krwinek czerwonych i hemoglobiny. Dla zmian odsetka retikulocytów odnotowano określony profil stężenia w przebiegu czasowym, charakteryzujący się szczytem i powrotem do wartości początkowej. Dla krwinek czerwonych i hemoglobiny odnotowano mniej określony profil. Ogólnie, wszystkie znaczniki farmakodynamiczne zwiększały się liniowo wraz z dawką, osiągając maksymalną odpowiedź przy najwyższych poziomach dawki.

W dalszych badaniach farmakodynamicznych zbadano dawkę 40 000 j.m. podawaną raz w tygodniu w porównaniu z 150 j.m./kg podawanymi 3 razy w tygodniu. Pomimo różnic w profilu stężenia w przebiegu czasowym, odpowiedź farmakodynamiczna (mierzona na podstawie zmian w odsetku retikulocytów, stężenia hemoglobiny i liczby wszystkich krwinek czerwonych) była podobna w obu schematach. W dodatkowych badaniach porównano schemat dawkowania epoetyny alfa 40 000 j.m. raz w tygodniu ze schematem dawkowania co dwa tygodnie w zakresie od 80 000 do 120 000 j.m. podskórnie. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie wyników tych badań farmakodynamicznych z udziałem zdrowych osób, schemat dawkowania 40 000 j.m. raz w tygodniu wydaje się być bardziej skuteczny w wytwarzaniu krwinek czerwonych niż schematy dawkowania co dwa tygodnie, pomimo obserwowanego podobieństwa w wytwarzaniu retikulocytów w schematach dawkowania raz w tygodniu i co dwa tygodnie

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Reblozyl (luspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

Przewlekła niewydolność nerek

Wykazano, że epoetyna alfa stymuluje erytropoezę u pacjentów z niedokrwistością i przewlekłą niewydolnością nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie i przed dializą. Pierwszym dowodem odpowiedzi na epoetynę alfa jest wzrost liczby retikulocytów w ciągu 10 dni, a następnie wzrost liczby krwinek czerwonych, wzrost stężenia hemoglobiny i wzrost hematokrytu, zazwyczaj w ciągu 2 do 6 tygodni. Odpowiedź związana ze stężeniem hemoglobiny różni się u poszczególnych pacjentów i może zależeć od zapasów żelaza i obecności współistniejących problemów medycznych.

Niedokrwistość wywołana chemioterapią

Wykazano, że epoetyna alfa podawana 3 razy w tygodniu lub raz w tygodniu zwiększa stężenie hemoglobiny i zmniejsza konieczność transfuzji po pierwszym miesiącu leczenia u pacjentów z nowotworem i niedokrwistością otrzymujących chemioterapię.

W badaniu porównującym schematy dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu z udziałem zdrowych osób oraz pacjentów z nowotworem i niedokrwistością, profile czasowe zmian odsetka retikulocytów, stężenia hemoglobiny i całkowitej liczby krwinek czerwonych były podobne w obu schematach dawkowania u zdrowych osób jak również u pacjentów z nowotworem i niedokrwistością. AUC poszczególnych parametrów farmakodynamicznych były podobne w schematach dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu z udziałem zdrowych osób jak również pacjentów z nowotworem i niedokrwistością.

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Wykazano, że epoetyna alfa stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych w celu wspomagania autologicznego pobierania krwi oraz ograniczenia spadku stężenia hemoglobiny u dorosłych pacjentów zakwalifikowanych do dużych zabiegów chirurgicznych w trybie planowym, u których nie oczekuje się zebrania zapasu krwi wystarczającego na zaspokojenie ich całkowitych potrzeb związanych z zabiegiem chirurgicznym. Największe efekty obserwuje się u pacjentów z niskim stężeniem hemoglobiny (≤ 13 g/dl).

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym ze stężeniem hemoglobiny od > 10 do ≤ 13 g/dl przed leczeniem wykazano, że epoetyna alfa zmniejsza ryzyko otrzymania transfuzji allogenicznych i przyspiesza poprawę parametrów erytroidowych (wzrost stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby retikulocytów).

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenie epoetyny alfa w surowicy osiąga swój szczyt w okresie od 12 do 18 godzin po podaniu. Nie stwierdzono kumulacji po wielokrotnym podaniu dawki 600 j.m./kg podawanej podskórnym raz w tygodniu.

Biodostępność bezwzględna epoetyny alfa po podaniu podskórnym wynosi około 20% u zdrowych osób.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dawek 50 i 100 j.m./kg zdrowym osobom, średnia objętość dystrybucji wynosiła 49,3 ml/kg. Po podaniu dożylnym epoetyny alfa pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, objętość dystrybucji wynosiła odpowiednio od 57 do 107 ml/kg po podaniu pojedynczej dawki (12 j.m./kg) i od 42 do 64 ml/kg po podaniu wielokrotnym (48-192 j.m./kg). Zatem objętość dystrybucji jest nieco większa niż przestrzeń w osoczu.

Eliminacja

Reblozyl (luspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

Wskazanie

Okres półtrwania epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wynosi około 4 godzin u zdrowych osób. Szacuje się, że okres półtrwania w przypadku podania podskórnego wynosi około 24 godzin u zdrowych osób.

Średnia wartość CL/F dla schematów dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu u zdrowych osób wynosiła odpowiednio 31,2 i 12,6 ml/h/kg. Średnia wartość CL/F dla schematów dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworami wynosiła odpowiednio 45,8 i 11,3 ml/h/kg. U większości pacjentów z niedokrwistością i nowotworami otrzymujących chemioterapię cykliczną, wartość CL/F po podaniu dawek podskórnych 40 000 j.m. raz w tygodniu i 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu była niższa w porównaniu z wartościami u osób zdrowych.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób odnotowano proporcjonalny do dawki wzrost stężenia epoetyny alfa w surowicy po dożylnym podaniu 150 i 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Podawanie pojedynczych dawek epoetyny alfa 300 do 2400 j.m./kg podskórnie doprowadziło do liniowej zależności pomiędzy średnią wartością C_{max} a dawką i pomiędzy średnią wartością AUC a dawką. U osób zdrowych zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy pozornym klirenssem a dawką.

W badaniach przeprowadzonych w celu zbadania wydłużonych odstępów dawkowania (40 000 j.m. raz w tygodniu oraz 80 000, 100 000 i 120 000 j.m. co dwa tygodnie) odnotowano liniową, ale nie proporcjonalną do dawki, zależność pomiędzy średnią wartością C_{max} a dawką i pomiędzy średnią wartością AUC a dawką w stanie stacjonarnym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Epoetyna alfa wykazuje zależne od dawki działanie na parametry hematologiczne, które jest niezależne od drogi podawania.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszano okres półtrwania epoetyny alfa wynoszący około 6,2 do 8,7 godziny po wielokrotnym podaniu dożylnym. Profil farmakokinetyczny epoetyny alfa u dzieci i młodzieży wydaje się być podobny do tego u dorosłych

Dane farmakokinetyczne u noworodków są ograniczone.

Z badania z udziałem 7 przedwcześnie urodzonych noworodków z bardzo niską urodzeniową masą ciała i 10 zdrowych dorosłych, którzy otrzymywali erytropoetynę dożylnie, wynika, że objętość dystrybucji była około 1,5 do 2 razy większa u przedwcześnie urodzonych noworodków w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi, natomiast klirens był 3 razy większy u przedwcześnie urodzonych noworodków niż u zdrowych dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny alfa jest nieco przedłużony o około 5 godzin w porównaniu ze zdrowymi osobami.

- Binocrit jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek:
- u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 roku do 18 lat poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnej (patrz punkt 4.4 ChPL).
- u dorosłych z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą, w leczeniu ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne (patrz punkt 4.4 ChPL).

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

- Binocrit jest wskazany do stosowania u dorosłych otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii), w leczeniu niedokrwistości i w celu zmniejszenia ilości przetoczeń krwi.
- Binocrit jest wskazany do stosowania u dorosłych zakwalifikowanych do programu przetoczeń w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (zakres stężenia hemoglobiny [Hb] od 10 do 13 g/dl [od 6,2 do 8,1 mmol/l], bez niedoboru żelaza), kiedy procedury oszczędzające krew są niedostępne lub niewystarczające i kiedy planowy duży zabieg chirurgiczny wymaga znacznej objętości krwi (nie mniej niż 4 jednostki krwi dla kobiet i nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn).
- Binocrit jest wskazany do stosowania u dorosłych bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi, w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznego. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. zakres stężenia hemoglobiny od 10 do 13 g/dl lub od 6,2 do 8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).
- Binocrit jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl) u dorosłych z pierwotnymi zespołami mielodysplastycznymi (*myelodysplastic syndromes* — MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, u których zawartość erytropoetyny w surowicy jest niska (< 200 mj./ml).

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa i w przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii) i rozpocząć ich leczenie. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju, a w razie potrzeby należy podać suplementację żelaza (patrz punkt 4.4 ChPL).

Leczenie dorosłych pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

Binocrit należy podawać pacjentom z niedokrwistością objawową (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Binocrit wynosi 450 j.m./kg (maksymalna dawka całkowita wynosi 40 000 j.m.) podskórnie co tydzień, przy czym odstęp między dawkami nie mogą być krótsze niż 5 dni.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w zakresie docelowym pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Zaleca się przeprowadzenie oceny początkowej odpowiedzi erytroidalnej 8 do 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększać lub zmniejszać każdorazowo o jeden poziom dawkowania (zobacz diagram poniżej). Należy unikać stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zwiększenie dawki: Nie należy zwiększać dawki o więcej niż maksymalną wartość wynoszącą 1050 j.m./kg (całkowita dawka: 80 000 j.m.) na tydzień. Jeśli po zmniejszeniu dawki u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub spadek stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl, należy zwiększyć dawkę o jeden poziom dawkowania. Między kolejnymi zwiększeniami dawki powinny minąć co najmniej 4 tygodnie.

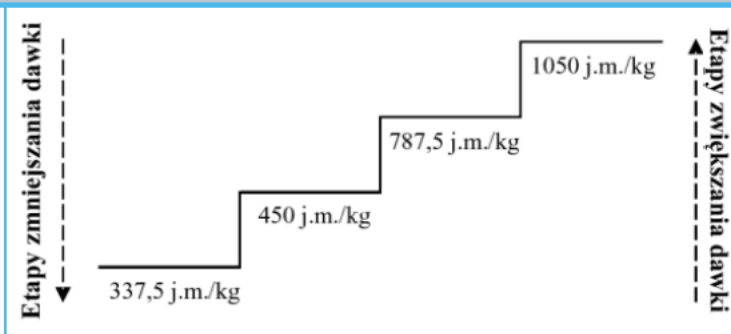
Wstrzymanie lub zmniejszenie dawki: Podawanie epoetyny alfa należy wstrzymać, gdy stężenie hemoglobiny przekroczy 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kiedy poziom hemoglobiny wyniesie < 11 g/dl, można wznowić podawanie dawki na tym samym poziomie dawkowania lub o jeden poziom dawkowania niżej na podstawie oceny lekarza. W przypadku szybkiego wzrostu stężenia hemoglobiny (> 2 g/dl przez 4 tygodnie) należy rozważyć zmniejszenie dawki o jeden poziom dawkowania.

Dawkowanie i sposób podawania

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)



Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Przed zastosowaniem należy pozostawić strzykawkę z produktem Binocrit aż do osiągnięcia temperatury pokojowej. Zajmuje to zazwyczaj od 15 do 30 minut. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość.

Leczenie dorosłych pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

Binocrit należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Podanie podskórne

Zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.

Wstrzyknięcia należy wykonywać w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie samodzielnie podawać Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowego dawkowania i sposobu podawania.

Pierścienie skalujące

Strzykawka ma pierścienie skalujące, które umożliwiają podanie części dawki (patrz punkt 6.6 ChPL). Niemniej jednak produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Z każdej strzykawki można przyjąć tylko jedną dawkę produktu Binocrit.

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 ChPL).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- U pacjentów leczonych produktem Binocrit należy przestrzegać wszystkich przeciwwskazań dotyczących pacjentów uczestniczących w procedurach przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi.
- Zastosowanie produktu Binocrit u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
- Pacjenci przygotowujący się do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym (patrz punkt 4.8 ChPL).

Epoetynę alfa należy ostrożnie stosować u pacjentów z padaczką, drgawkami w wywiadzie lub stanami chorobowymi związanymi z predyspozycją do występowania drgawek, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do mózgu.

Epoetynę alfa należy ostrożnie stosować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby. Nie określono bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów otrzymujących czynniki stymulujące erythropoezę (ang. erythropoiesis stimulating agents – ESA) obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8). Obejmują one zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica naczyń siatkówki i zawał mięśnia sercowego. Ponadto zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu, krwotok mózgowy i przemijające napady niedokrwienne).

Należy starannie rozważyć stosunek zgłaszanego ryzyka występowania tych zaburzeń zakrzepowych do korzyści wynikających z leczenia epoetyną alfa, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowych, w tym z otyłością i zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zdarzenie naczyniowo-mózgowe).

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej zakresu stężenia dla danego wskazania do stosowania.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa i w przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju, a w razie potrzeby należy podać suplementację żelaza (patrz punkt 4.2 ChPL):

- U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce od 200 do 300 mg na dobę doustnie u dorosłych i od 100 do 200 mg na dobę doustnie u dzieci i młodzieży).- U pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce od 200 do 300 mg na dobę doustnie).
- U pacjentów w programie autologicznego przetoczenia krwi należy podawać suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce 200 mg na dobę doustnie) kilka tygodni przed przystąpieniem do programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa, oraz w trakcie leczenia epoetyną alfa.
- U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy podawać suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce 200 mg na dobę doustnie) przez cały okres leczenia epoetyną alfa. W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), mogące mieć przebieg śmiertelny lub zagrażający życiu. Więcej przypadków ciężkich reakcji obserwowano w związku ze stosowaniem epoetyn długo działających.

W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o tych reakcjach, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Binocrit i rozważyć alternatywny sposób leczenia.

Jeśli w wyniku stosowania produktu leczniczego Binocrit u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja skórna, taka jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, w żadnym wypadku nie wolno wznowiać leczenia produktem leczniczym Binocrit u tego pacjenta.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erythropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę i numer serii podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta. Przystawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA)

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

PRCA zależna od przeciwciał była opisywana po leczeniu epoetyną alfa podawaną przez miesiące lub lata. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania leków z grupy ESA. Epoetyna alfa nie jest dopuszczona do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i zwłóknienie szpiku kostnego o dowolnej etiologii).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia epoetyną alfa i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy zakresu stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowonaczyniowych, gdy ESA podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad poziom konieczny do opanowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki produktu Binocrit u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ wysokie skumulowane dawki epoetyny mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i naczyniomózgowych. U pacjentów ze słabą odpowiedzią związaną ze stężeniem hemoglobiny na epoetynę należy rozważyć inne wyjaśnienia słabej odpowiedzi (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL).

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek otrzymujących epoetynę alfa we wstrzyknięciu podskórnym należy regularnie monitorować w celu wykrycia utraty skuteczności, zdefiniowanej jako brak odpowiedzi lub zmniejszona odpowiedź na leczenie epoetyną alfa u pacjentów, którzy wcześniej reagowali na taką terapię. Charakteryzuje się to utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny mimo zwiększenia dawki epoetyny alfa (patrz punkt 4.8 ChPL).

U niektórych pacjentów z bardziej wydłużonymi odstępami w dawkowaniu epoetyny alfa (powyżej jednego tygodnia) odpowiednie stężenia hemoglobiny mogą nie być podtrzymane (patrz punkt 5.1 ChPL). Pacjenci ci mogą wymagać zwiększenia dawki epoetyny alfa. Należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z nowotworami, należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. Nie można wykluczyć wpływu ESA na progresję guza lub na skrócenie czasu przeżycia bez progresji choroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wiązało się ze zmniejszoną kontrolą lokoregionalną guza lub ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania zakresu stężenia hemoglobiny od 12 do 14 g/dl (od 7,5 do 8,7 mmol/l),
- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów,
- na podstawie wstępnej analizy, u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię obserwowano zwiększenie o 9% ryzyka postępu choroby lub zgonu w grupie otrzymującej epoetynę alfa plus standardową opiekę, i zwiększenie o 15% ryzyka, którego nie można wykluczyć statystycznie, gdy podawano ESA w celu uzyskania zakresu stężenia hemoglobiny od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l).

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzja krwi powinna być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o zastosowaniu leczenia rekombinowaną erytropoetyną należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1 ChPL).

Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem leku z grupy ESA a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Pacjenci przygotowujący do zabiegu chirurgicznego w programach autologicznego przetoczenia krwi

Charakterystyka produktu leczniczego – Binocrit (epoetyna alfa)

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora</p>	<p>Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnymi autologicznymi przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.</p> <p>Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym</p> <p>W postępowaniu okołoperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.</p> <p>Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu epoetyny alfa nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).</p> <p>Substancje pomocnicze</p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.</p>
--	---

11.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Binocrit jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.04) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46,9 w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością (MZ 18/09/2024).

Reblozyl (luspatercept)

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

Tabela 47. Obecny sposób finansowania komparatora – epoetyna alfa.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epoetinum alfa	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m./0,5 ml	6 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990072477	1043.0, czynniki stymulujące erytropoezę	600,00	648,00	686,88	686,88	C.0.04.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

11.4 Opis komparatora – darbopoetyna alfa

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Aranesp z dnia 28 czerwca 2024 r. (*ChPL Aranesp 2024*). 21 lutego 2018 r. firma Amgen Europe B.V. oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze wycofania wniosku o danie wskazania do stosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym do dotychczasowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (*CHMP Aranesp 2018*). W chwili obecnej produkt leczniczy Aranesp nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych na MDS.

Tabela 48. Opis komparatora – darbopoetyna alfa.

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)					
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia			
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/01/185/001 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/002 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/033 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/074 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły 	Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/01/185/003 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/004 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/034 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/076 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły 	Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/01/185/005 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/006 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/035 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/078 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły 	Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/01/185/007 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/008 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/036 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/080 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

	• EU/1/01/185/075 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	• EU/1/01/185/077 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	• EU/1/01/185/079 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	• EU/1/01/185/081 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	• EU/1/01/185/083 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	• EU/1/01/185/011 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/012 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/038 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/084 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/085 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	• EU/1/01/185/013 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/014 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/039 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/086 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/087 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/01/185/015 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/016 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/040 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/088 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/089 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/01/185/017 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/018 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/041 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/090 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/091 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/01/185/069 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/070 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/071 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/092 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/093 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/01/185/019 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/020 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/042 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/094 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/095 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/01/185/021 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/022 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/043 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/096 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/097 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły	Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/01/185/031 1 opakowanie typu blister • EU/1/01/185/032 4 opakowania typu blister • EU/1/01/185/044 1 opakowanie bez blistra • EU/1/01/185/098 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły • EU/1/01/185/099 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły			

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)					
	Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/045 1 pudełko EU/1/01/185/057 4 pudełka 	Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/046 1 pudełko EU/1/01/185/058 4 pudełka 	Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/047 1 pudełko EU/1/01/185/059 4 pudełka 	Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/048 1 pudełko EU/1/01/185/060 4 pudełka 	Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/049 1 pudełko EU/1/01/185/061 4 pudełka
	Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/050 1 pudełko EU/1/01/185/062 4 pudełka 	Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/051 1 pudełko EU/1/01/185/063 4 pudełka 	Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/052 1 pudełko EU/1/01/185/064 4 pudełka 	Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/053 1 pudełko EU/1/01/185/065 4 pudełka 	Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/072 1 pudełko EU/1/01/185/073 4 pudełka
	Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/054 1 pudełko EU/1/01/185/066 4 pudełka 	Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacza <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/055 1 pudełko EU/1/01/185/067 4 pudełka 	Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/056 1 pudełko EU/1/01/185/068 4 pudełka 	Aranesp 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/100 1 opakowanie EU/1/01/185/101 4 opakowania 	Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/102 1 opakowanie EU/1/01/185/103 4 opakowania
	Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/104 1 opakowanie EU/1/01/185/105 4 opakowania 	Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/106 1 opakowanie EU/1/01/185/107 4 opakowania 	Aranesp 200 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/108 1 opakowanie EU/1/01/185/109 4 opakowania 	Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/01/185/110 1 opakowanie EU/1/01/185/111 4 opakowania 	
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 czerwca 2001 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28 czerwca 2024 r.				
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości, Inne leki stosowane w leczeniu niedokrwistości				
Kod ATC	B03XA02				

Reblozyl (luspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

Dostępne preparaty

- Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Aranesp 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

Reblozyl (luspatercept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

- Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
- Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
- Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
- Aranesp 200 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
- Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbopoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbopoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i rekombinowane ludzkie erytropoetyny (r-HuEPO) posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbopoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach in vivo. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbopoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbopoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbopoetyny umożliwi uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbopoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnym. Całkowity okres półtrwania darbopoetyny alfa wynosi 21 godzin (SD = 7,5) po podaniu dożylnym. Klirens darbopoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. (SD = 0,56), a współczynnik objętości dystrybucji (Vss) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbopoetyny alfa podawanej podskórnym w dawkach od 0,6 do 2,1 µg/kg mc. raz na miesiąc wyniósł 73 godziny (SD = 24). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbopoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Aranesp. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnym.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Reblozyl (luspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

Wskazanie	<p>Farmakokinetykę darbopoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek oceniono dla okresów próbkowania trwających do 2 tygodni (336 godzin), po podaniu produktu podskórnie lub dożylnie w jednej lub dwóch dawkach. Po zastosowaniu takiego samego okresu próbkowania uzyskane dane farmakokinetyczne i model farmakokinetyczny populacji wykazały, że farmakokinetyka darbopoetyny alfa u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona.</p> <p>W fazie 1. badania farmakokinetycznego, po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC[0-\infty]$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC(0-\infty)$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC(0-\infty)$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.</p> <p>Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię</p> <p>U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbopoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml (SD = 5,9) uzyskano po średnio 91 godzinach (SD = 19,7). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowaniem. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbopoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny (SD = 27).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci (patrz punkt 4.2 ChPL). • Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego)
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek</p> <p>Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Aranesp należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.</p> <p>Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że najmniejsza zatwierdzona, skuteczna dawka produktu Aranesp jest stosowana, aby zapewnić pełną kontrolę objawów niedokrwistości podczas utrzymywania stężenia hemoglobiny poniżej lub na poziomie 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu Aranesp u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. U pacjentów, u których pomimo leczenia produktem Aranesp, występuje niskie stężenie hemoglobiny, należy wziąć pod uwagę inne przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).</p> <p>Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe</p>

Reblozyl (luspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Aranesp składa się z dwóch etapów, okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci.

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy:

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała, którą podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. Alternatywnie u pacjentów niedializowanych mogą być podawane podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie następujące dawki początkowe: 0,75 µg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 1,5 µg/kg mc. raz w miesiącu. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego:

U pacjentów dializowanych Aranesp może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Aranesp z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień.

U pacjentów niedializowanych Aranesp może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu. U pacjentów leczonych produktem Aranesp podawanym raz na dwa tygodnie, po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, Aranesp może być podawany podskórnie raz w miesiącu stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Aranesp podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Aranesp ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO (j.m./tydzień) przez 200. Początkową dawkę produktu Aranesp podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Aranesp należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci i młodzież z przewlekłą niewydolnością nerek

Nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1. roku życia (patrz punkt 5.1 ChPL).

Okres uzyskania poprawy:

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 1 . roku życia, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego zwiększenia stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

W grupie dzieci i młodzieży nie badano skuteczności produktu Aranesp podawanego raz w miesiącu w celu uzyskania poprawy w przebiegu anemii.

Okres leczenia podtrzymującego:

Pacjentom w wieku ≥ 1 . roku życia w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Aranesp w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Aby utrzymać stężenie hemoglobiny, pacjenci w wieku < 6 lat mogą potrzebować większych dawek, niż pacjenci powyżej tego wieku. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Aranesp w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu.

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat niedializowanych, przyjmujących Aranesp raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie większa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Aranesp podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Aranesp dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Aranesp podawanego u dzieci raz w tygodniu ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO (j.m./tydzień) przez 240. Początkową dawkę produktu Aranesp podawanego raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{co drugi tydzień}$) można określić dzieląc całkowitą dawkę r-HuEPO otrzymaną w ciągu dwóch tygodni przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Aranesp należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie dializami podczas terapii produktem Aranesp powinni być ściśle monitorowani w celu kontroli właściwego stężenia hemoglobiny.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) produkt Aranesp należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Aranesp należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, produkt Aranesp podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

	<p>Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie produktem Aranesp. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% mniejszej niż poprzednio.</p> <p>Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Aranesp może być podawany podskórnie przez pacjenta lub opiekuna po przeszkoleniu przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.</p> <p><u>Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikroqramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u> Aranesp jest podawany zarówno podskórnie, jak i dożylnie, tak jak opisano w dawkowaniu. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć i wstrzykiwać lek powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania. Aranesp jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki.</p> <p><u>Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikroqramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</u> Aranesp we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym należy podawać wyłącznie podskórnie. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania. Aranesp jest dostarczany w postaci gotowego do użycia wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.</p> <p><u>Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 mikroqramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce</u> Aranesp jest podawany zarówno podskórnie, jak i dożylnie, tak jak opisano w dawkowaniu. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć i wstrzykiwać lek powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania. Aranesp jest dostarczany w postaci gotowej do użycia fiolki.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Uwagi ogólne</p> <p>W celu poprawienia kontroli nad przepiszanymi pacjentom czynnikami pobudzającymi erytropoezę, należy w karcie pacjenta wyraźnie zanotować (lub udokumentować) nazwę handlową podanego czynnika pobudzającego erytropoezę.</p> <p>U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Aranesp, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Aranesp (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Aranesp były obserwowane przypadki ciężkiego nadciśnienia, w tym przełom nadciśnieniowy, encefalopatia nadciśnieniowa i drgawki.</p> <p>W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Aranesp powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, dlatego należy go najpierw skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać</p>

Reblozyl (luspatcept)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetyynie.

U pacjentów leczonych epoetynami zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). Cięższe przypadki zaobserwowano po stosowaniu epoetyn długodziałających. W momencie przepisywania produktu pacjentów należy poinformować o oznakach i objawach oraz dokładnie monitorować pod kątem reakcji skórnych. W przypadku zaobserwowania oznak i objawów sugerujących wystąpienie tych reakcji należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Aranesp i rozważyć alternatywne leczenie. U pacjentów, u których z powodu stosowania produktu Aranesp wystąpiły przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS oraz TEN, nie należy nigdy więcej stosować produktu Aranesp.

W przebiegu leczenia czynnikami pobudzającymi erytropoezę, w tym produktem Aranesp, opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonerwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetyynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnym. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetyynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Aranesp (patrz punkt 4.8 ChPL).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wystąpienie ciężkiej niedokrwistości związanej z małą liczbą retikulocytów powinno spowodować przerwanie leczenia epoetyną i przeprowadzenie testów na obecność przeciwciał przeciwko erytropoetyynie. Opisywano przypadki pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną, u których stosowano jednocześnie epoetyny. Nie są one zarejestrowane w leczeniu niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Aranesp, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja darbepoetyny alfa i r-HuEPO zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Aranesp u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Aranesp pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Stosowanie produktu Aranesp przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Nasadka na igłę w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

Aranesp należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Aranesp raportowano występowanie drgawek.

Należy starannie rozważyć zgłoszone ryzyko zakrzepowych incydentów naczyniowych (ang. *thrombotic vascular events*, TVE) w odniesieniu do korzyści płynących z leczenia darbepoetyną alfa, w szczególności u pacjentów z wcześniej występującymi czynnikami ryzyka dla TVE, w tym otyłością i TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, udar naczyniowy mózgu).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nie większym niż górna granica zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2 ChPL. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, oraz zakrzepicy dostępu naczyniowego w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania czynników pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podczas zwiększania dawek produktu Aranesp należy zachować ostrożność, ponieważ duża kumulacja dawki epoetyny może być związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu, wystąpieniem ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych. U pacjentów, u których pomimo leczenia epoetyną, występuje niskie stężenie hemoglobiny, należy wziąć pod uwagę inne przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli wartość stężenia hemoglobiny była większa od tej, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

Podczas podawania produktu Aranesp należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Aranesp, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Aranesp do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie produktu Aranesp i innych czynników pobudzających erytropoezę wiąże się z:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- obserwowanym 9% zwiększeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym (z analizy początkowej) oraz 15% zwiększeniem ryzyka, którego nie można statystycznie wykluczyć u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l);

Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp (darbopoetyna alfa)

- brakiem skuteczności stosowania darbopoetyny alfa względem placebo w odniesieniu do całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w stadium zaawansowanym stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 5.1 ChPL).

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1 ChPL).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

O zastosowaniu produktu Aranesp powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

11.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Aranesp jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.03) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach ICD-10 D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością (MZ 18/09/2024).

Reblozyl (luspatercept)

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

Tabela 49. Obecny sposób finansowania komparatora – darbopoetyna alfa.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 amp.-strz.po 1 ml	05909990739035	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbopoetyna	2565,90	2771,17	2937,44	2937,44	C.0.03.	bezpłatny	0
Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 wstrz.po 1 ml	05909990340330	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbopoetyna	2565,90	2771,17	2937,44	2937,44	C.0.03.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

11.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS

Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (załącznik B.142 do MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Luspaterceptum	Reblozyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	1 fiol.	07640133688244	1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę - luspatercept	6577,10	7103,27	7529,47	7529,47	B.142.	bezpłatny	0
Luspaterceptum	Reblozyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 75 mg	1 fiol.	07640133688251	1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę - luspatercept	19731,30	21309,80	22588,39	22588,39	B.142.	bezpłatny	0

Tabela 51. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 amp.-strz.po 1 ml	05909990739035	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbepoetyna	2565,90	2771,17	2937,44	2937,44	C.0.03.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 wstrz.po 1 ml	05909990340330	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbepoetyna	2565,90	2771,17	2937,44	2937,44	C.0.03.	bezpłatny	0
Epoetinum alfa	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m./0,5 ml	6 amp-strz.po 0,5 ml	05909990072477	1043.0, czynniki stymulujące erytropoezę	600,00	648,00	686,88	686,88	C.0.04.	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	600,00	648,00	686,88	684,02	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	588,00	635,04	673,14	673,14	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	1 but.po 105 ml	05901797710743	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	597,50	645,30	684,02	684,02	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	590,00	637,20	675,43	675,43	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	588,00	635,04	673,14	673,14	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Busulfanum	Myleran, tabl. powł., 2 mg	100 szt.	05909990277926	1101.0, Busulfanum	330,00	356,40	377,78	377,78	C.4.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażnowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	7,80	8,42	8,96	8,96	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	39,00	42,12	44,65	44,65	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	78,00	84,24	89,29	89,29	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	156,00	168,48	178,59	178,59	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37	C.25.	bezpłatny	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps. w butelce	05909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	79,74	86,12	91,28	91,28	C.29.	bezpłatny	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	1021.0, Hydroxycarbamidum	79,74	86,12	91,28	91,28	C.29.	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.40.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azacidinum	Azacidine Accord, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05055565758359	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	410,00	442,80	469,37	469,37	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0
Azacidinum	Azacidine Betapharm, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	04251556500117	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	369,00	398,52	422,43	422,43	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0
Azacidinum	Azacidine Mylan, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05901797710859	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	368,00	397,44	421,29	421,29	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0
Azacidinum	Azacidine Pharmascience, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05909991452001	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	369,00	398,52	422,43	422,43	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0
Azacidinum	Azacidine Pharmascience, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 150 mg	05909991451998	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	553,50	597,78	633,65	633,65	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0
Azacidinum	Azacidine Sandoz, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.	07613421045159	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	478,00	516,24	547,21	469,37	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0
Azacidinum	Azacidine STADA, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05909991463489	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	380,00	410,40	435,02	435,02	<1>C.69.a.; <2>C.69.b.	bezpłatny	0

Reblozyl (Iuspatcept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azacitidinum	Gerodaza, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	09008732013641	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – anty-metabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	380,00	410,40	435,02	435,02	C.69.a.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	1038,00	1121,04	1188,30	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1120.0, Lenalidomid	1557,00	1681,56	1782,45	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	1120.0, Lenalidomid	2076,00	2242,08	2376,60	1373,76	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	1120.0, Lenalidomid	2595,00	2802,60	2970,76	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	1120.0, Lenalidomid	519,00	560,52	594,15	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	945,00	1020,60	1081,84	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	1417,50	1530,90	1622,75	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	2362,50	2551,50	2704,59	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	472,50	510,30	540,92	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blistery)	05909991470319	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blistery)	05909991470333	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blistery)	05909991470258	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

Tabela 52. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS w ramach refundacji aptecznej (MZ 18/09/2024).

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclosporinum</i>												

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	220,00	237,60	251,86	271,44	271,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	49,95	53,95	57,19	68,57	67,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół	ryczałt	3,80

Reblozyl (Iuspatcept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	105,30	113,72	120,55	135,93	135,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie	220,00	237,60	251,86	271,44	271,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu	ryczałt	3,20

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			farmaceutyczne							czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991480424	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	248,49	268,37	284,47	305,50	305,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460679	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory	248,50	268,38	284,48	305,51	305,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia;	ryczałt	3,20

Reblozyl (luspatcept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne							<2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	256,50	277,02	293,64	314,67	314,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i	49,95	53,95	57,19	68,57	67,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku	ryczałt	3,80

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						dzień wydania decyzji	życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	105,30	113,72	120,55	135,93	135,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	43,26	46,72	49,53	57,22	32,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	27,80
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	226,86	245,01	259,71	279,29	271,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół	ryczałt	10,63

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	284,54	307,30	325,74	346,77	314,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	35,30
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie	56,66	61,19	64,86	76,24	67,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu	ryczałt	11,47

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			farmaceutyczne							czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,13	122,18	129,51	144,89	135,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	12,16
Danazol												
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt.	05909990925339	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	190,00	205,20	217,51	236,44	236,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	ryczałt	3,56

Reblozyl (luspatercept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Posaconazolom</i>												
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	588,00	635,04	673,14	704,57	704,57	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	<1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza,	ryczałt	3,20

Reblozyl (Iuspatcept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	597,50	645,30	684,02	715,45	715,45	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii <1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory lite u dzieci do 18	ryczałt	3,20

Reblozyl (Iuspatcept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	590,00	637,20	675,43	706,86	706,86	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii <1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu	ryczałt	3,20

Reblozyl (Iuspatcept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	588,00	635,04	673,14	704,57	704,57	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	zakończenia chemioterapii; nowotwory lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii <1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na	ryczałt	3,20

Reblozyl (Iuspatcept)

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
										wcześniejsze występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniejsze występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii		

Reblozyl (luspatercept)

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

11.6 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (MZ 18/09/2024).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki kkcw w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu); 2) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; 3) z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji <i>SF3B1</i>); 4) u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia- zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi; 5) 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>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka początkowa luspaterceptu to 1,0 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg m.c., dawka powinna zostać zwiększona do 1,33 mg/kg m.c.</p> <p>Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg m.c., dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg m.c.</p> <p>Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg m.c. co 3 tygodnie.</p> <p>Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania oraz jego modyfikacji zawarte są w aktualnym na dzień podania decyzji dokumencie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).</p>	<p>1. Badania dodatkowe przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) oznaczenie mutacji <i>SF3B1</i> u chorych z obecnością syderoblastów pierścieniowatych $\geq 5\%$ i $\leq 15\%$; 3) test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia u kobiet mogących zajść w ciążę. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej przed każdym podaniem luspaterceptu. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w Elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (wg R-IPSS), z syderoblastami pierścieniowatymi, leczeni luspaterceptem w ramach innego sposobu finansowania terapii, jeśli w momencie włączenia luspaterceptu spełnione były ww. kryteria kwalifikacji.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak odpowiedzi na leczenie ocenionej po 8 cyklach leczenia; <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) okres niezależności od przetoczeń kkc \geq 8 tyg., b) zmniejszenie o co najmniej 50% liczby jednostek przetoczonych przez okres min 8 tyg. względem analogicznego okresu przed włączeniem pacjenta do programu, c) poprawa stężenia hemoglobiny o \geq 1,5 g/dl wykazana w \geq2 kolejnych pomiarach i utrzymanej przez \geq8 tyg. w porównaniu do średniej z 2 pomiarów w okresie 16 tygodni poprzedzających 		<p>zakończenie leczenia;</p> <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>włączenie pacjenta do programu;</p> <p>2) brak zmniejszenia zależności od przetoczeń po 3 cyklach leczenia przy maksymalnym poziomie dawki luspaterceptu;</p> <p>3) nadwrażliwość na luspatercept lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie zgodnie z ChPL;</p> <p>5) progresja choroby podstawowej (MDS);</p> <p>6) ciąża;</p> <p>7) odmowa stosowania przez kobiety mogące zajść w ciążę skutecznej metody antykoncepcji.</p>		

Reblozyl (luspatercept)

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

11.7 Wnioskowany program lekowy

Tabela 54. Wnioskowany program lekowy „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; 2) niedokrwistością zależną od przetoczeń (≥ 3 jednostki kkc z w ciągu 16 tygodni) przed kwalifikacją do programu; 3) jeśli do programu kwalifikowane są kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. <p>Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (wg R-IPSS), leczeni luspaterceptem w ramach innego sposobu finansowania terapii, jeśli w momencie włączenia luspaterceptu spełnione były ww. kryteria kwalifikacji.</p> <p>4. Określenie czasu leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p> <p>5. Kryteria wyłączenia</p>	<p>1. Dawkowanie Dawkowanie leku luspatercept i jego modyfikacja zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)</p>	<p>1. Badania dodatkowe przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia u kobiet mogących zajść w ciążę. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej przed każdym podaniem luspaterceptu. <p>2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wskaźników skuteczności terapii finansowanych w programie, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej przed każdym podaniem luspaterceptu (stężenie hemoglobiny) <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w Elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem

Reblozyl (luspatercept)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 1) brak odpowiedzi na leczenie ocenionej po 8 cyklach leczenia; odpowiedź na leczenie definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) okres niezależności od przetoczeń kkc ≥ 8 tyg., b) zmniejszenie o co najmniej 50% liczby jednostek przetoczonych przez okres min 8 tyg. względem analogicznego okresu przed włączenie pacjenta do programu, c) poprawa stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl wykazana w ≥ 2 kolejnych pomiarach i utrzymanej przez ≥ 8 tyg. w porównaniu do średniej z 2 pomiarów w okresie 16 tygodni poprzedzających włączenie pacjenta do programu; 2) brak zmniejszenia zależności od przetoczeń po 3 cyklach leczenia przy maksymalnym poziomie dawki luspaterceptu; 3) nadwrażliwość na luspatercept lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie zgodnie z ChPL; 5) progresja choroby podstawowej (MDS); 6) ciąża; 1) odmowa stosowania przez kobiety mogące zajść w ciążę skutecznej metody antykoncepcji. 		<p>programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

11.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego (epidemiologia, obciążenie społeczne i ekonomiczne, wpływ choroby na jakość życia)
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 MDS (<i>ICD-10 2019</i>).....	21
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 MDS (<i>ICD-11 2024</i>).....	22
Tabela 3. Klasyfikacja nowotworów (zespołów) mielodysplastycznych (MDS) wg WHO (2022) i ICC (2022).....	22
Tabela 4. Cechy dysplazji komórek szpiku (<i>PALG 2022a</i>).....	25
Tabela 5. Badania diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania MDS (<i>PALG 2022a</i>).....	26
Tabela 6. Minimalne kryteria diagnostyczne rozpoznania MDS (<i>PALG 2022a</i>).....	31
Tabela 7. Diagnostyka różnicowa cytopenii/dysplazji (<i>PALG 2022a</i>).....	32
Tabela 8. Ocena rokowania u chorych z MDS w zakresie czasu przeżycia i częstości transformacji w AML, na podstawie klasyfikacji IPSS (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a</i>).....	35
Tabela 9. Ocena rokowania u chorych z MDS na podstawie R-IPSS (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a</i>).....	36
Tabela 10. Ocena rokowania u chorych z MDS niższego ryzyka (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023</i>).....	36
Tabela 11. Oszacowane 3-letnie i 5-letnie OS chorych sprawozdawanych jako pacjenci z rozpoznaniem MDS, w zależności od grupy wiekowej (<i>Budziszewska 2017</i>).....	38
Tabela 12. Zapadalność na MDS w zależności od płci oraz grupy wiekowej; dane SEER z lat 2013-2017 (<i>SEER 2017</i>) [^]	39
Tabela 13. Surowy współczynnik zapadalności na dowolny podtyp MDS; z podziałem na płeć i grupę wiekową; dane PALG z 2012 r. (<i>Drozd-Sokołowska 2016</i>).....	40
Tabela 14. Współczynnik chorobowości dla dowolnego podtypu MDS; z podziałem na płeć i grupę wiekową; dane PALG z 2012 r. (<i>Drozd-Sokołowska 2016</i>).....	40
Tabela 15. Liczba pacjentów z poszczególnymi podtypami MDS; dane PALG z 2012 r. (<i>Drozd-Sokołowska 2016</i>).....	41
Tabela 16. Występowanie cytopenii u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym; dane MDS-PALG z lat 2008-2009 (<i>Mądry 2015</i>).....	42
Tabela 17. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D46 (<i>ZUS 2024</i>).....	43
Tabela 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: D46 (<i>ZUS 2024</i>).....	43
Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych dla rozpoznania D46 (<i>ZUS 2024</i>).....	44
Tabela 20. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: D46 (<i>ZUS 2024</i>).....	45
Tabela 21. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu nowotworów mielodysplastycznych (<i>JGP 2024</i>).....	46
Tabela 22. Koszty leczenia w ramach programu lekowego B.84, rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (<i>NFZ 2014</i>).....	46
Tabela 23. Koszty hospitalizacji związanych z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin, rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu nowotworów mielodysplastycznych (<i>JGP 2024</i>).....	47

Tabela 24. Zestawienie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej przez pacjentów z MDS otrzymujących vs nieotrzymujących przetoczeń; dane 3-letnie na podstawie danych z USA (<i>Lucioni 2013</i>).....	48
Tabela 25. Kryteria odpowiedzi na leczenie dla MDS określone przez IWG z 2006 r. (<i>PALG 2022</i>).	52
Tabela 26. Kryteria odpowiedzi na leczenie dla MDS określone w zrewidowanej klasyfikacji IWG z 2018r. (<i>PALG 2022</i>).	53
Tabela 27. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	57
Tabela 28. Wskazania rejestracyjne leków wskazywanych w wytycznych klinicznych jako możliwe do zastosowania w I linii leczenia MDS oraz ich warunki finansowania ze środków publicznych w Polsce.	69
Tabela 29. Liczba ludności w Polsce w latach 2020-2060.	78
Tabela 30. Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Polsce.....	79
Tabela 31. Liczba nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w Polsce.	79
Tabela 32. Odsetek pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów.....	79
Tabela 33. Klasyfikacja IPSS (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a</i>).	81
Tabela 34. Klasyfikacja R-IPSS (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a</i>).....	81
Tabela 35. Liczba pacjentów z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim w latach 2026-2027.	82
Tabela 36. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia ESA.....	82
Tabela 37. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów niekwalifikujących się lub z niepowodzeniem leczenia ESA (podgrupa RS-).....	84
Tabela 38. Opis ocenianej interwencji – nazwa leku (substancja chemiczna).	87
Tabela 39. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (<i>MZ 18/09/2024</i>).	96
Tabela 40. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Reblozyl.....	99
Tabela 41. Zestawienie opcji terapeutycznych rekomendowanych w leczeniu I linii niedokrwistości w przebiegu MDS.	104
Tabela 42. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	110
Tabela 43. Kryteria PICOS.....	112
Tabela 44. Klasyfikacja WHO z 2016 r. dotycząca MDS (<i>PALG 2022a</i>).	117
Tabela 45. Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	119
Tabela 46. Opis komparatora – epoetyna alfa.....	120
Tabela 47. Obecny sposób finansowania komparatora – epoetyna alfa.....	132
Tabela 48. Opis komparatora – darbopoetyna alfa.....	133
Tabela 49. Obecny sposób finansowania komparatora – darbopoetyna alfa.....	146

Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (załącznik B.142 do MZ 18/09/2024).....	147
Tabela 51. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/09/2024). ..	147
Tabela 52. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MDS w ramach refundacji aptecznej (MZ 18/09/2024).....	159
Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” (MZ 18/09/2024).	173
Tabela 54. Wnioskowany program lekowy „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)”.	176

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania MDS (PALG 2022a).	28
Wykres 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (PALG 2022).....	57
Wykres 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (ESMO 2020)....	65

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.
- Abel 2023** Abel GA, Hebert D, Lee C, Rollison D, Gillis N, Komrokji R, Foran JM, Liu JJ, Al Baghdadi T, Deeg J, Gore S, Saber W, Wilson S, Otterstatter M, Thompson J, Borchert C, Padron E, De-Zern A, Cella D, Sekeres MA. Health-related quality of life and vulnerability among people with myelodysplastic syndromes: a US national study. *Blood Adv*. 2023 Jul 25;7(14):3506-3515. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009000. PMID: 37146263; PMCID: PMC10362255.
- Ak 2023** Aslaner Ak M, 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 May 29;40(2):92-100. doi: 10.4274/tjh.galenos.2023.2022.0437. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36799095; PMCID: PMC10240155.
- 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/>
- Aster 2023** Aster J., Stone R. Clinical manifestations, diagnosis, and classification of myelodysplastic syndromes (MDS). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-classification-of-myelodysplastic-syndromes-mds>
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Boccia 2023** Boccia R, Xiao H, Miteva D, Che M, Gu T, McBride A, Glassberg MB, Yucel A. Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Who Have Been Treated with Luspatercept. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 7411. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-173360>
- Braga Lemos 2021** Braga Lemos M, Rodrigues SR, Schroeder T, Kulasekararaj AG, Matos JE, Tang D. Association between red blood cell transfusion dependence and burden in patients with myelodysplastic syndromes: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2021.
- Brownstein 2020** Brownstein CG, Dagueneat E, Guyotat D, Millet GY. Chronic fatigue in myelodysplastic syndromes: Looking beyond anemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Oct;154:103067. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103067. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32739782.
- BSH 2021** Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekararaj A, Raghavan M, Stanworth SJ, Green S, Mufti G, Quek L, Cargo C, Jones GL, Mills J, Sternberg A, Wiseman DH, Bowen D. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):267-281.
- Buccisano 2016** Buccisano F, Piccioni AL, Nobile C, Criscuolo M, Niscola P, Tatarelli C, Fianchi L, Villivà N, Neri B, Carmosino I, Gumenyuk S, Mancini S, Voso MT, Maurillo L, Breccia M, Zini G, Venditti A, Fenu S, Spiriti MA, Latagliata R; GROM (Gruppo Romano Mielodisplasie). Real-life

use of erythropoiesis-stimulating agents in myelodysplastic syndromes: a "Gruppo Romano Mielodisplasie (GROM)" multicenter study. *Ann Hematol.* 2016 Jun;95(7):1059-65. doi: 10.1007/s00277-016-2667-1. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27091349.

- Buckstein 2022** Buckstein R, Chodirker L, Mozessohn L, Yee KWL, Geddes M, Zhu N, Shamy A, Leitch HA, Christou G, Banerji V, Brian L, Khalaf D, St-Hilaire E, Finn N, Nevill T, Keating MM, Storrington J, Delage R, Parmentier A, Thambipillai A, Siddiqui M, Westcott C, Cameron C, Mamedov A, Spin P, Tang D. A natural history of lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: an analysis of the MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma* 2022;1-10.
- Buckstein 2023** Buckstein R, Chodirker L, Yee KWL, Geddes M, Leitch HA, Christou G, Banerji V, Leber B, Khalaf D, St-Hilaire E, Finn N, Nevill T, Keating MM, Storrington J, Parmentier A, Thambipillai A, Tang D, Westcott C, Cameron C, Spin P. The burden of red blood cell transfusions in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and ring sideroblasts: an analysis of the prospective MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma.* 2023 Mar;64(3):651-661. doi: 10.1080/10428194.2022.2156793. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36606533.
- Budziszewska 2017** Budziszewska B., Więckowska B., Marańda E., Mikołajczyk T., Dagieli J., Jędrzejczak W. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeń i wdrożeń. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 2, 89–104. DOI: 10.5603/Hem.2017.0013.
- Budziszewska 2021** Budziszewska B. Zespoły mielodysplastyczne - nowe perspektywy leczenia pacjentów. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Innowacje w Hematologii 09.06.2021. Dostępne online pod adresem: [https://orka.sejm.gov.pl/opinie9.nsf/nazwa/587_20210609_3/\\$file/587_20210609_3.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/opinie9.nsf/nazwa/587_20210609_3/$file/587_20210609_3.pdf)
- CHMP Aranesp 2018** CHMP. 23 marca 2018 r. EMA/165563/2018. EMEA/H/C/000332. Withdrawal of application for a change to the marketing authorisation for Aranesp (darbepoetin alfa). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/medicine-qa/wc500246342_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- ChPL Aranesp 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp z dnia 28 czerwca 2024 r. - EMA/H/C/IG1743
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aranesp>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- ChPL Binocrit 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit z dnia 11 lipca 2024 r. - WS2615
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/binocrit>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- ChPL Reblozyl 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl z dnia 27 marca 2024 r. - EMA/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: 24.09.2024 r.
- COMP 2014** Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). EU/3/14/1331 - orphan designation for treatment of myelodysplastic syndromes. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1331>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- Dayyani 2010** Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, Faderl S, O'Brien S, Pierce S, Kantarjian H, Garcia-Manero G. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116:2174-9.

- Diez-Campelo 2022** Diez-Campelo M, Yucel A, Goyal R, Parikh RC, Dhuliawala S, Jimenez M, Sluga-O'Callaghan M, Hughes C, Tang D, Germing U. P783. Systemic therapy utilization and hematologic outcomes in lower-risk myelodysplastic syndromes: findings from a real-world medical record review study in the US, Canada, UK, and Europe. *HemaSphere* 2022; 6:p 678-679. DOI: 10.1097/01.HS9.0000846016.09208.5d Dostęp on-line pod adresem: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/p783__systemic_therapy_utilization_and_hematologic.678.aspx
- Drozd-Sokołowska 2016** Drozd-Sokołowska JE, Mądry K, Waszczuk-Gajda A, Żółtak T, Sikorska A, Mital A, Wajs J, Semeńczuk G, Szmigielska-Kapton A, Szczepańska M, Wasilewska E, Szwedyc P, Hołojda J, Wątek M, Stella-Hołowiecka B, Soroka-Wojtaszko M, Homenda W, Polak M, Guzicka-Kazimierska R, Porowska A, Wiktor-Jędrzejczak W, Dwilewicz-Trojaczek J. Are myelodysplastic syndromes underdiagnosed in Poland? A report by the Polish Adult Leukaemia Group. *Eur J Haematol.* 2017 Feb;98(2):154-159. doi: 10.1111/ejh.12814. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27699872.
- Dwilewicz-Trojaczek 2023** Dwilewicz-Trojaczek J, Mądry K. F. Nowotwory mieloproliferacyjne i mielodysplastyczne. 11. Zespoły (nowotwory) mielodysplastyczne. W: *Interna Szczeklika 2023*. Andrzej Szczekliki Piotr Gajewski.
- Efficace 2019** Efficace F, Cottone F, Abel G, Niscola P, Gaidano G, Bonnetain F, Anota A, Caocci G, Cronin A, Fianchi L, Breccia M, Stauder R, Platzbecker U, Palumbo GA, Luppi M, Invernizzi R, Bergamaschi M, Borin L, Di Tucci AA, Zhang H, Sprangers M, Vignetti M, Mandelli F. Patient-reported outcomes enhance the survival prediction of traditional disease risk classifications: An international study in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2018 Mar 15;124(6):1251-1259. doi: 10.1002/cncr.31193. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231969.
- EMA 2014** EMA. EU/3/14/1331 - orphan designation for treatment of myelodysplastic syndromes. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1331> Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- EMA 2015** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. 17 December 2015. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- EMA 2023** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 18 November 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- ESMO 2020** Fenaux P., Haase D., Santini V. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* November 19, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1>
- ESMO 2020** Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{†*}. *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002. Epub 2020 Nov 19.
- FDA Reblozyl 2020** FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION REBLOZYL® (luspatercept-aamt) for injection, for subcutaneous use. 04/03/2020.

- Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- FDA Reblozyl 2023** FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION REBLOZYL® (luspatercept-aamt) for injection, for subcutaneous use. 08/28/2023
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761136s009lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- Fenaux 2013** Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 121: 4280–86.
- G-BA 2024** G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neues Anwendungsgebiet: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht vorbehandelt, sowie ohne Ringsideroblasten, vorbehandelt). Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-50.html>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- Goldberg 2010** Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, Laouri M. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847-52.
- Greenberg 2009** Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, Paietta E, van der Jagt R, Houston J, Thomas ML, Cella D, Rowe JM. 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* 2009;114:2393-400
- Greenberg 2022** Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN guidelines insights: myelodysplastic syndromes, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 106–17.
- GUS 2023** Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2023-2060 (poziom - powiaty)
Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2023-2060-poziom-powiaty,12,1.html>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- GUS 2023a** Rocznik Demograficzny 2023
Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- GUS 2024** Baza demograficzna. Wyniki badań bieżących
Dostęp on-line: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Horváth-Puhó 2018** Horváth-Puhó E, Suttorp MM, Frederiksen H, Hoekstra T, Dekkers OM, Pedersen L, Canegieter SC, Dekker FW, Sørensen HT. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Clinical epidemiology* 2018;10:1371-1380
- Houston 2017** Houston BL, Jayakar J, Wells RA, Lenis M, Zhang L, Zhu N, Leitch HA, Nevill TJ, Yee KWL, Leber B, Sabloff M, St-Hilaire E, Kumar R, Geddes M, Shamy A, Storrington JM, Keating MM, Elemetry M, Delage R, Mamedov A, Buckstein R. A predictive model of response to

erythropoietin stimulating agents in myelodysplastic syndrome: from the Canadian MDS patient registry. *Ann Hematol.* 2017 Dec;96(12):2025-2029. doi: 10.1007/s00277-017-3137-0. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28975386.

ICD-10 2019 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/>

Data ostatniego dostępu: 03.11.2023 r.

ICD-11 2024 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2024

Dostęp on-line po adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>

Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.

IQWiG 2024 IQWiG. [A24-50] Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 01.08.2024. Dostępne online pod adresem:

<https://www.iqwig.de/projekte/a24-50.html>

Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.

Jain 2021 Jain AG, Ball S, Aguirre LE, Ali NA, Kaldas D, Tinsley-Vance S, Kuykendall AT, Chan O, Sweet K, Lancet JE, Padron E, Sallman DA, Komrokji RS. The Natural History of Lower Risk MDS: Factors Predicting Progression to High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Patients with Very Low and Low Risk MDS According to the R-IPSS Criteria. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 2600. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149708>

JGP 2024 Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Jednorodne Grupy Pacjentów.

Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.

KE Reblozyl 2020 Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dnia 25.6.2020 r. w sprawie wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Reblozyl - luspatercept" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200625148360/dec_148360_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.

KE Reblozyl 2024 Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dnia 27.3.2024 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2020)4418(final) dla "Reblozyl - luspatercept", sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240327162170/dec_162170_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 24.09.2024 r.

Li 2019 Li Z, Tang D, Tang J, Morison J, Oliva EN. Estimating life-year loss of lower-risk myelodysplastic syndromes in Europe. *HemaSphere* 2019;3:693.

Lucioni 2013 Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN. Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res.* 2013 Aug 19;3(3):246-59. PMID: 23997987; PMCID: PMC3755523.

Mądry 2015 Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Hołowiecka BS, Wiater E, Mital A, Obara A, Szmigielska-Kapłon A, Kołkowska-Leśniak A, Sikorska A, Subocz E, Mendrek W, Szczepańska M, Biedroń M, Jachalska A, Wasilewska E, Wojciechowska M, Guzicka-Kazimierzczak R, Kopacz A, Katinas K, Kruger W, Dawidowska A, Salamańczuk Z, Zawirska D, Świdarska A, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish

- Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta Haematol.* 2015;134(2):125-34. doi: 10.1159/000375149. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25925777.
- MZ 18/09/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
- 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.
- Nachtkamp 2016** Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2016;95:937-44.
- NCCN 3.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 3.2024 — July 25, 2024
- Oliva 2021** Oliva EN, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, LeBlanc TW, Patel BJ, Kubasch AS, Sekeres MA. Targeting health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes - Current knowledge and lessons to be learned. *Blood Rev.* 2021 Nov;50:100851. doi: 10.1016/j.blre.2021.100851. Epub 2021 May 14. PMID: 34088518.
- PALG 2022** Mądry K, Budziszewska BK, Lis K, Drozd-Sokołowska J, Pogłódek B, Machowicz R, Subocz E, Wiśniewska-Piąty K, Wróbel T, Zaucha JM, Zarzycka E, Karakulska-Prystupiak E, Gil L, Butrym A, Tomaszewska A, Basak GW, Waszczuk-Gajda A, Pluta A, Szwedek P, Jarmuż-Szymczak M, Rytel J, Dwilewicz-Trojaczek J. Treatment recommendations of Polish Adult Leukemia Group (PALG) for management of myelodysplastic syndromes (MDS) and other MDS-related conditions in Poland. *Acta Haematologica Polonica* 2022; 53(2): 75-93.
- PALG 2022a** Mądry K, Drozd-Sokołowska J, Lis K, Budziszewska BK, Pogłódek B, Machowicz R, Subocz E, Wiśniewska-Piąty K, Wróbel T, Zaucha JM, Zarzycka E, Haus O, Karakulska-Prystupiak E, Gil L, Butrym A, Tomaszewska A, Basak GW, Waszczuk-Gajda A, Pluta A, Szwedek P, Jarmuż-Szymczak M, Rytel J, Dwilewicz-Trojaczek J. Diagnosis of myelodysplastic syndrome in Poland: the Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2021 recommendations. *Acta Haematologica Polonica* 2022; 63(1):3-18.
- PALG 2022b** List sekcji MDS Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Białaczek u Dorosłych (PALG) – Apel do Ministra Zdrowia o refundację leku luspatercept. Dostępne on-line pod adresem: https://hematoonkologia.pl/uploads/Apel%20PALG_MDS.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- Papaemmanuil 2013** Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Malcovati, L., Tauro, S., Gundem, G., ... Van Loo, P. (2013). Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 122(22), 3616–3627. doi:10.1182/blood-2013-08-518886
- Park 2017** Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, Santini V, Sekeres MA, Balleari E, Kaivers J, Sapena R, Götze K, Müller-Thomas C, Beyne-Rauzy O, Stamatoullas A, Kotsianidis I, Komrokji R, Steensma DP, Fensterl J, Roboz GJ, Bernal T, Ramos F, Calabuig M, Guerci-Bresler A, Bordessoule D, Cony-Makhoul P, Cheze S, Wattel E, Rose C, Vey N, Gioia D, Ferrero D, Gaidano G, Cametti G, Pane F, Sanna A, Germing U, Sanz GF, Dreyfus F, Fenaux P. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol* 2017;35:1591-1597.

- Platzbecker 2012** Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Holig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012;36:525-36
- Santini 2013** Santini V, Schemenau J, Levis A, Balleari E, Sapena R, Adès L, Guerci A, Beyne-Rauzy O, Gourin MP, Cheze S, Stamatoullas A, Sanna A, Gioia D, Cametti G, Ferrero D, Raffoux E, Rose C, Poloni A, Prebet T, Legros L, Natarajan-Amé S, Fenaux P, Germing U, Dreyfus F, Park S. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic-stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS? *Blood* 2013;122:2286-8.
- Schuler 2007** Schuler U. Quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Treatment Reviews* Volume 33, Supplement 1, 2007, Pages S59-S63. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.07.008>
- SEER 2017** SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. Myelodysplastic Syndromes. Dostępne on-line pod adresem: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_30_mds.pdf
- Sekeres 2015** Mikkael A. Sekeres, MD MS, Katrina Zell, MA, MS, John Barnard, PhD, Amy E. DeZern, MD MHS, David P. Steensma, MD, Cassie Zimmerman, MPH, Christopher Estling, MS, Wesley Hand, Gail J. Roboz, MD, Nicole Rizzo, Najla H. Al Ali, BDS, MSc, Alan F. List, MD, Guillermo Garcia-Manero, MD, Jaroslaw P. Maciejewski, MD PhD, Rami S. Komrokji, MD, Long-Term Outcome of Myelodysplastic Syndromes (MDS) Patients Treated with Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs), *Blood* (2015) 126 (23): 1696
- Sekeres 2015** Sekeres MA, Zell K, Barnard J, DeZern AE, Steensma DP, Zimmerman C, Estling C, Hand W, Roboz GJ, Rizzo N, Al Ali NH, List AF, Garcia-Manero G, Maciejewski JP, Komrokji RS. 1696 Long-Term Outcome of Myelodysplastic Syndromes (MDS) Patients Treated with Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs). Dostęp on-line pod adresem: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper83394.html>
- Shenoy 2014** Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):873-81. doi: 10.1182/blood-2014-03-563221.
- Stauder 2017** Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, Sanz G, Cermak J, Mittelman M, Hellström-Lindberg E, Langemeijer S, Holm MS, Mądry K, Malcovati L, Tatic A, Germing U, Savic A, van Marrewijk C, Guerci-Bresler A, Luño E, Droste J, Efficace F, Smith A, Bowen D, de Witte T. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*. 2018 Jun;32(6):1380-1392. doi: 10.1038/s41375-018-0089-x. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29572506; PMCID: PMC5990524.
- Steensma 2006** Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006 Jan;81(1):104-30. doi: 10.4065/81.1.104. PMID: 16438486.
- Steensma 2008** Steensma DP, Heptinstall KV, Johnson VM, Novotny PJ, Sloan JA, Camoriano JK, Niblack J, Bennett JM, Mesa RA. Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results of a large internet-based survey. *Leuk Res*. 2008 May;32(5):691-8. doi: 10.1016/j.leukres.2007.10.015. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18054795.
- Wittbrodt 2022** Wittbrodt ET, James G, Kumar S, van Haalen H, Chen H, Sloand JA, Kalantar-Zadeh K. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021 Oct 6;15(2):244-252. doi: 10.1093/ckj/sfab195.
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.

Reblozyl (luspatercept)

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