

Warszawa, dnia 4 marca 2025 r.

Pani Jadwiga Czczot
p.o. Zastępcy Dyrektora Wydziału
Oceny Technologii Medycznych
Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji

Szanowna Pani Dyrektor,

Odpowiadając na pismo z dnia 24 stycznia 2025 r. (znak sprawy: OT.423.1.79.2024.3.BT) o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją leków:

- Reblozyl (luspaterceptum), 25 mg, 1 fiol. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN 07640133688244;
- Reblozyl (luspaterceptum), 75 mg, 1 fiol. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN 07640133688251;

w ramach istniejącego programu lekowego, tj. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345), proszę o przyjęcie poniższych informacji.

Uwaga nr 1: Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w populacji pacjentów, 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 Rozporządzenia).

Wnioskodawca wyodrębnił z populacji wnioskowanej dwie subpopulacje:

- 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)

Zgodnie z informacjami zawartymi w Analizie Problemu Decyzyjnego (str. 108-109) oraz w Analizie Ekonomicznej (str. 19-20) w subpopulacji pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia analizy przeprowadzono w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. Best Supportive Care). W analizie ekonomicznej brak jednak oszacowań efektywności kosztowej luspaterceptu w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Uwaga Analityków Agencji jest słuszna, gdyż faktycznie w przedłożonym APD dla leku Reblozyl wskazano, iż z powodu braku refundowanych substancji w podgrupie pacjentów z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub niekwalifikujących się do takiego leczenia, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest najlepsze leczenie wspomagające (z ang. best supportive care, BSC), obejmujące przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, czynniki chelatujące żelazo, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb (+/- placebo).

Wraz z rejestracją przez EMA produktu Reblozyl, pojawiła się jednak pierwsza opcja terapeutyczna, tzn. możliwość zastosowania luspaterceptu w tej populacji chorych z wysoką niezaspokojoną potrzebą kliniczną. W wyniku przeprowadzonych konsultacji uzyskano opinie ekspertów, którzy potwierdzali na możliwość zastosowania luspaterceptu u chorych RS- z niedostateczną odpowiedzią na ESA. **Przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wyszukiwanie ukierunkowano na badania umożliwiające porównanie luspaterceptu z BCS w tej populacji, jednak nie zidentyfikowano żadnych prób lub analiz, które opisywałyby takie porównania.** Ponadto, już same dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w takiej populacji były bardzo ograniczone – odnaleziono jedynie szczątkowe informacje w badaniu PACE-MDS oraz doniesieniu konferencyjnym Patel 2023. W ramach badania PACE-MDS wyróżniono podgrupę RS, jednak była ona niejednorodna pod względem stosowanego wcześniej leczenia, obejmując zarówno chorych po niepowodzeniu ESA, jak i pacjentów wcześniej nieleczonych (których udział był dużo większy niż pacjentów wcześniej leczonych, około 64%), i nie podano osobno wyników dla grupy RS- wcześniej leczonej (z niepowodzeniem) ESA. W badaniu nie prowadzono analizy porównawczej, a jedynie podsumowano wyniki w ocenianej podgrupie chorych. W doniesieniu konferencyjnym Patel 2023 oceniano wpływ leczenia luspaterceptem na konieczność stosowania przetoczeń u pacjentów z MDS leczonych wcześniej ESA – w ramach tej analizy, wyróżniono osobno wyniki dla chorych bez obecnych pierścieniowatych syderoblastów (podgrupa ta obejmowała również chorych z nieokreślonym statusem RS, co dodatkowo stanowiło ograniczenie). Dodatkowo, konieczne było odczytanie danych z wykresu zamieszczonego w prezentowanym doniesieniu, co również ograniczało wiarygodność uzyskanych danych. Zarówno wyniki badania PACE-MDS, jak i doniesienia Patel 2023 zostały przedstawione w prowadzonej analizie efektywności klinicznej luspaterceptu, nie mogły jednak zostać wykorzystane w wiarygodnym porównaniu z BSC, także w ramach analizy ekonomicznej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że pomimo braku wiarygodnych dowodów efektywności leczenia w podgrupie chorych po niepowodzeniu ESA, ze statusem RS-, **EMA rekomenduje stosowanie preparatu Reblozyl w szerokiej populacji chorych – ogólnie**

w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim.

W związku z ograniczoną dostępnością danych klinicznych, porównanie w ramach analizy ekonomicznej luspaterceptu z BSC w populacji pacjentów z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub niekwalifikujących się do takiego leczenia jest technicznie niemożliwe. W związku z tym, mimo iż na etapie Analizy Problemu Decyzyjnego dostrzeżono taką potrzebę, ostatecznie w analizie nie przedstawiono odpowiednich obliczeń. Niemniej jednak, Wnioskodawca jest świadomy, że stanowi to istotne ograniczenie analizy, które można usprawiedliwić wyłącznie wysoką niezaspokojoną potrzebą kliniczną rozważanej subpopulacji chorych z MDS oraz opiniami ekspertów klinicznych, tak polskich, jak i zagranicznych, czego przejawem jest dopuszczenie leku Reblozyl do stosowania także w tej grupie chorych (EMA), jak również zaakceptowanie proponowanego Programu Lekowego przez Ministra Zdrowia oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.

Uwaga nr 2: W analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).

Zgodnie z załącznikiem C.84.b do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. refundowany jest w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.1, D46.1, D46.4, D46.7 oraz 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. Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania COMMANDS pacjenci z potwierdzoną delecją 5q wyłączeni byli z badania, jednakże zapis ten nie został zawarty w kryteriach kwalifikacji/wykluczenia uzgodnionego programu lekowego w związku z czym, w opinii analityków Agencji, lenalidomid możliwy jest do zastosowania w części populacji docelowej określonej we wniosku.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem o refundację planowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Reblozyl w pełnej populacji rejestracyjnej. Należy jednak mieć na uwadze, że leczenie luspaterceptem oceniane było w badaniu COMMANDS, w którym, jak zauważono w piśmie, nie mogli brać udziału pacjenci z potwierdzoną delecją 5q. Natomiast refundowane leczenie lenalidomidem może być prowadzone wyłącznie po potwierdzeniu delecji 5q – 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. Niemniej jednak, podobnie jak w badaniu COMMANDS, w badaniu MEDALIST dotyczącym pacjentów z opornością lub nietolerancją ESA nie włączano pacjentów z delecją 5q. W AWA dla

Reblozylu w populacji chorych z opornością lub nietolerancją ESA (OT.4231.26.2021) przy ocenie wyboru komparatorów Analitycy AOTMiT wskazali, że „należy zauważyć, że w przypadku pacjentów z mutacją 5q jako alternatywna opcja leczenia może być zastosowany lenalidomid, jednak uwzględnione w niniejszej AWA dane kliniczne nie uwzględniają pacjentów z mutacją 5q” i ostatecznie wybór wyłącznie placebo (stosowane łącznie z BSC) jako komparator uznano za zasadny.

Biorąc pod uwagę wspomniane polskie kryteria refundacyjne lenalidomid może być zastosowany u chorych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Tak sformułowane kryteria refundacyjne dla lenalidomidu ograniczają jego zastosowanie 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”.

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że lenalidomid jest rekomendowany przede wszystkim u chorych z delecją 5q (PALG 2022, PTOK 2020, BSH 2021, ESMO 2020), zwłaszcza w kolejnej linii leczenia u pacjentów, którzy utracili odpowiedź lub którzy nie kwalifikują się do leczenia ESA. W żadnych wytycznych w przypadku chorych ze stwierdzoną nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q nie zaleca się zastosowania luspaterceptu. Jest to zatem szczególna podgrupa pacjentów, dla której definiowane są odmienne ścieżki postępowania (wytyczne dla ogólnej populacji nie wskazują, że dotyczą tylko chorych bez delecji 5q, natomiast definiują potem szczególne grupy pacjentów o odmiennym postępowaniu). Podobnie, w polskich warunkach, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, stwierdzenie delecji 5q będzie powodowało konieczność zastosowania u danego chorego szczegółowych zaleceń dedykowanych tej grupie (obejmujących zastosowanie refundowanego lenalidomidu, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe), ale w tej grupie chorych nie będzie rozważane zastosowanie luspaterceptu, zatem nie będzie to populacja docelowa (choć proponowany program lekowy, analogicznie jak program obowiązujący nie zawiera takiego kryterium wykluczającego).

BSH 2021	Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekara-raj 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.
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.
NCCN 2.2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 2.2025 – January 17, 2025.

PALG 2022	Mądry K, Budziszewska BK, Lis K, Drozd-Sokołowska J, Poglódek B, Machowicz R, Subocz E, Wiśniewska-Piąty K, Wróbel T, Zaucha JM, Zarzycka E, Karakulska-Prystupkiuk E, Gil L, Bu-trym A, Tomaszewska A, Basak GW, Waszczuk-Gajda A, Pluta A, Szwedek P, Jarmuż-Szym-czak M, Rytel J, Dwilewicz-Trojaczek J. Treatment recommendations of Polish Adult Leuke-mia Group (PALG) for management of myelodysplastic syndromes (MDS) and other MDS-related conditions in Poland. Acta Haematologica Polonica 2022; 53(2): 75-93.
PTOK 2020	Dwilewicz-Trojaczek J. 1.9. Zespoły mielodysplastyczne. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf

Prośba Agencji:

Dodatkowo proszę o uwzględnienie nowego progu opłacalności zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Ceny progowe produktu leczniczego Reblozyl zgodnie z obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 217 641 zł/QALY, przedstawiono w tabeli poniżej.

Porównanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa1)	Progowa cena hurtowa brutto2)
Reblozyl, 1 fiol a 25 mg			
LUS vs EPA	████████	████████	████████
LUS vs DAR	████████	████████	████████
Reblozyl, 1 fiol a 75 mg			
LUS vs EPA	████████	████████	████████
LUS vs DAR	████████	████████	████████

1) cena hurtowa brutto obniżona o wartość podatku VAT (8%),

2) Cena hurtowa obniżona o marżę hurtową (6% od ceny hurtowej).

Wyznaczona cena progowa dla produktu leczniczego Reblozyl jest niższa (o ████████) w porównaniu z epoetyną alfa oraz niższa o ████████ w porównaniu z darbepoetyną alfa.

Przedstawione obliczenia zamieszczono w modelu ekonomicznym stanowiącym załącznik nr 1 do niniejszego pisma.

Z Poważaniem,
Katarzyna Pawluczyk
Dyrektor ds. market access