



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Reblozyl (luspatercept)
w ramach istniejącego programu lekowego B.142.
**„Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami
mielodysplastycznymi z towarzyszącą
niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10:
D46.0, D46.1)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.79.2024

Data ukończenia: 12.03.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bristol-Myers Squibb Polska).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AA	niedokrwistość aplastyczna (ang. aplastic anemia)
aCML	atypowa przewlekła białaczka szpikowa (ang. atypic myelogenous myeloid leukemia)
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALAS2	syntetaza kwasu aminolewulinowego (ang. 5-aminolevulinic acid synthase 2)
ALIP	nieprawidłowe rozmieszczenie prekursorów krwiotwórczych (ang. abnormal localized immature precursors)
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. Acute Myeloid Leukemia)
ANA	przeciwciała przeciwiądrowe (ang. anti-nuclear antibodies)
anty-dsDNA	przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (ang. anti-double stranded DNA)
anty-HCV	oznaczenie przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (ang. anti-hepatitis C virus test)
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 (ang. activated partial thromboplastin time)
ATG	globulina antytymocytowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
BM	szpik kostny (ang. bone marrow)
BSH	British Society of Hematology
BTA	bezpośredni test antyglobulinowy
CCUS	cytopenia klonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. clonal cytopenia of undetermined significance)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
CHIP	klonalna hematopoeza o nieokreślonym potencjale (ang. clonal hematopoiesis of indeterminate potential)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CMML	przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. chronic myelomonocytic leukemia)
CMV	wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CsA	cyklosporyna A
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DAR	darbepoetyna
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
EB	nadmiar blastów (ang. excess blasts)
EBV	wirus Epsteina-Bárr (ang. Epstein-Bárr virus)
EDTA	kwas wersenowy (ang. ethylenediaminetetraacetic acid)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPO	erytropoetyna
ESA	leki pobudzające erytropoezę (ang. erythroid-stimulating agents)
ESMO	European Society of Medical Oncology
FACS	badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej (ang. fluorescence-activated cell sorting)
FACS	badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej (ang. fluorescence-activated cell sorting)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescence in situ hybridization)
ft3	Wolna trójiodotyronina (ang. free triiodothyronine)
ft4	Wolna tyroksyna (ang. free thyroxine)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza (ang. gamma-glutamyltranspeptidase)
GM-CSF	czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte macrophage-colony stimulating factor)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hemoglobina
HBC	wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
HBsAg	oznaczenie antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B surface antigen)
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
HI	poprawa hematologiczna
HI-E	odpowiedź czerwonokrwinkowa
HI-G	odpowiedź neutrofilowa

HI-PLT	odpowiedź płytkowa
HIV	wirus upośledzenia (niedoboru) odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HLH	limfohistiocytoza hemofagocytowa (ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis)
HMA	leki hipometylujące
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HTA	Health Technology Assessment
ICCC	International Consensus Classification
ICD-10/ ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems) rewizja 10/11
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ICUS	cytopenia idiopatyczna o nieustalonym znaczeniu (ang. idiopathic cytopenia of undetermined significance)
IHC	immunohistochemia (ang. immunohistochemistry)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)
IPSS	międzynarodowy Indeks Progностyczny (ang. International Prognostic Scoring System)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IST	leczenie immunosupresyjne (ang. immunosuppressive therapy)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IWG	International Working Group
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LGL	białaczka z dużych ziarnistych leukocytów (ang. large granular lymphocytic leukemia)
linia E	linia czerwonekrwinkowa
linia G	linia granulocytowa
linia M	linia megakariocytowa
LR-MDS	MDS niskiego ryzyka (ang. low-risk MDS)
LTB	niskie obciążenie przetoczeniami (ang. low transfusion burden)
LY	lata życia (ang. life years)
MCV	średnia objętość krwinki (ang. mean corpuscular volume)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
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 SF3B1
MLD	dysplazja wieloliniowa (ang. multilineage dysplasia)
MMA	kwasy metylomalony (ang. methylmalonic acid)
MPV	średnia objętość płytki (ang. mean platelet volume)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NEU	bezwzględna liczba neutrofilów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Nieokreślony (ang. not otherwise specified)
NTD	niezależni od przetoczeń (ang. not transfusion dependent)
NU	nie uzyskano
OB	Odczyn Biernackiego
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group)
PB	krw obwodowa (ang. peripheral blood)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PDW	wskaźnik rozpiętości rozkładu objętości płytek (ang. platelet distribution width)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLT	płytki krwi (ang. platelets)
PMF	pierwotne włóknienie szpiku (ang. primary myelofibrosis)
PMF	pierwotna mielofibroza (ang. primary myelofibrosis)
PNH	nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
PO	poziom odpłatności
PR	remisja częściowa (ang. partial remission)

PRCA	wybiórcza aplazja czysto czerwonomórkowa (ang. pure red cell leukemia)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RARS	niedokrwistości oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. refractory anemia with ring sideroblasts)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RBC-TD	zależność od przetoczeń krwinek czerwonych (ang. red blood cells transfusion dependent)
RBC-TI	niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (ang. red blood cells transfusion independent)
RCMD	oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją (ang. refractory cytopenia with multilineage dysplasia)
RCMD-RS	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (z ang. refractory cytopenia with multilineage dysplasia)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
rHuEPO	rekombinowana ludzka erytropoetyna (ang. recombinant human EPO)
R-IPSS	wersja zmodyfikowana Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (ang. revised IPSS)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RS	syderoblasty pierścieniowate (ang. ring sideroblasts)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RT	radioterapia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
sCD25	rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2 (ang. soluble interleukin-2 receptor)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SF3B1	mutacja SF3B1 (ang. splicing factor 3b subunit 1)
SLD	dysplazja jednoliniowa (ang. single lineage dysplasia)
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TG	triglicerydy
TIBC	całkowita zdolność wiązania żelaza (ang. total iron-binding capacity)
T-LGL	białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (ang. T-cell large granular lymphocytic leukemia)
t-MDS/t-AML	zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa wtórne do wcześniejszego leczenia (ang. therapy related myelodysplastic syndromes/therapy related acute myeloid leukemia)
TPO-RA	agoniści receptora trombopoetyny

TSAT	nasycenie transferyny (ang. transferrin saturation)
TSH	hormon stymulujący tarczycę (ang. thyroid-stimulating hormone)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAF	częstość allelu wariantowego
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
XLSA	niedokrwistość syderoblastyczna sprzężona z chromosomem X (ang. X-linked sideroblastic anaemia)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	9
1. Informacje o wniosku	11
2. Przedmiot i historia zlecenia	12
2.1. Korespondencja w sprawie	12
2.2. Kompletność dokumentacji	12
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44

5. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2. Wyniki analizy progowej	47
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1. Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.2. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.3. Obliczenia własne Agencji	52
6. Ocena analizy wpływu na budżet	53
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	53
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	59
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	60
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10. Kluczowe informacje i wnioski	63
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
12. Źródła	70
13. Załączniki	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.12.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3616.2024.21.PRU
PLR.4500.3617.2024.21.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Reblozyl, *luspaterceptum*, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol proszku, kod GTIN: 07640133688244,
- Reblozyl, *luspaterceptum*, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688251,

Wnioskowane wskazanie:

- w ramach istniejącego programu lekowego B.142 „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Reblozyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol proszku: [REDACTED]
- Reblozyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. Proszku: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. Z o.o.

Al. Armii Ludowej 26,

00-609, Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.12.2024 znak PLR.4500.3616.2024.21.PRU, PLR.4500.3617.2024.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.12.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Reblozyl, Luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol proszku, kod GTIN: 07640133688244,
- Reblozyl, Luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688251,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2025, znak OT.423.1.79.2024.3.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Ekonomiczna, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED]
- Analiza kliniczna, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED]
- Analiza problemu decyzyjnego, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED]
- Analiza wpływu na budżet płatnika, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED]

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Reblozyl, <i>luspaterceptum</i>, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688244, Reblozyl, <i>luspaterceptum</i>, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688251,
Kod ATC	B03XA06
Substancja czynna	luspatercept
Droga podania	Podanie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- β (TGF- β). Luspatercept tłumy sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez wzrost i różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym, przywracając w ten sposób efektywną erytropoezę. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β -talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów z MDS.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.142 „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>W ramach programu lekowego pacjentom z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji udostępnia się terapię luspaterceptem, w pierwszej linii leczenia lub kolejnych liniach leczenia (po niedostatecznej odpowiedzi na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę), zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności 0-2 według skali ECOG; zdiagnozowany zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; niedokrwistość zależna od przetoczeń (≥ 3 jednostki kkcw w ciągu 16 tygodni w co najmniej 2 epizodach przetoczeń – w okresie przed kwalifikacją do programu) w przebiegu MDS; stężenie endogennej erytropoetyny (eEPO) ≤ 500 mU/ml nie dotyczy MDS z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1); brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

Badania przy kwalifikacji do leczenia w PL	<p>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia endogennej erytropoetyny (eEPO);</p> <p>3) ocena syderoblastów pierścieniowatych lub oznaczenie mutacji SF3B1 u chorych z obecnością syderoblastów pierścieniowatych $\geq 5\%$ i $\leq 15\%$ – dotyczy rozpoznania MDS z syderoblastami pierścieniowatymi;</p> <p>4) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p>
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w PL	<p>1) morfologia krwi obwodowej – wykonywana przed każdym podaniem luspaterceptu.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</p>
Dawkowanie w PL	<p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p>Luspatercept: 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 nastąpić częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg m.c. co 3 tygodnie.</p>
Czas trwania leczenia w PL	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>

Źródło: ChPL Reblozyl, wnioskowany program lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2020
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> 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. Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z niedokrwistością związaną z β-talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Reblozyl

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Reblozyl był oceniany w Agencji, w ramach oceny na podstawie art. 35 ust 1. Ustawy o refundacji do leczenia w ramach programu lekowego we wskazaniu obejmującym dorosłych chorych z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (erytropoetynami; oporni na leczenie), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (tj. z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę / erytropoetyn). Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku), jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 r.) uznali za niezasadne objęcie refundacją i nie rekomendują finansowania leku w powyższym wskazaniu, do głównym argumentów decyzji zaliczając brak efektywności kosztowej i brak propozycji RSS¹.

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7416-88-2021-zlc> (data dostępu 19.02.2025)

Produkt leczniczy Reblozyl był również dwukrotnie oceniany w Agencji, 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 wskazaniu²;
- 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 wskazaniu³;

Ponadto Reblozyl był przedmiotem oceny 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-talasemią. Rada Przejrzystości uznała za zasadne uwzględnienie Reblozylu w wykazie TLI,
- oraz we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne uwzględnienie Reblozylu w wykazie TLI we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią (Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku⁴).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Reblozyl, luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol proszku, kod GTIN: 07640133688244, • Reblozyl, luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688251,
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca, 1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę – luspatercept
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

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)” 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

² [https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/\(populacja_wnioskowana_jest_węzsza\)_939-materialy-2020/7055-257-2020-zlc](https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/(populacja_wnioskowana_jest_węzsza)_939-materialy-2020/7055-257-2020-zlc) (data dostępu 19.02.2025)

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7114-286-2020-zlc> (data dostępu 19.02.2025)

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf (data dostępu 19.02.2025)

mutacji SF3B1), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

W pierwszej połowie 2024 roku Komisja Europejska rozszerzyła rejestrację leku luspatercept o wskazanie do stosowania w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim.

Objęcie refundacją leku Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu 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);
- 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).

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy Reblozyl (luspatercept) stosowany u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w związku z rozszerzeniem wskazań w programie lekowym i objęciem refundacją chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja wnioskowana jest węższa). Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Instrument podziału ryzyka

Proponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka w opinii analityków jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

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

Definicja

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

Według WHO zespoły mielodysplastyczne klasyfikowane są następująco:

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

MDS-RS dzieli się na MDS-RS z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD, ang. single lineage dysplasia), wcześniej sklasyfikowaną jako niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, ang. Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts), i MDS-RS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, ang. multilineage lineage dysplasia), wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (RCMD, ang. Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia). Zgodnie z wytycznymi WHO diagnoza MDS-RS może zostać postawiona w przypadku obecności mutacji SF3B1, jeśli syderoblasty pierścieniowate stanowią zaledwie 5% jądrzastych komórek erytroidalnych, podczas gdy co najmniej 15% syderoblastów pierścieniowatych jest wymaganych w przypadkach, w których nie można wykazać mutacji SF3B1.

Epidemiologia

Wskaźniki zapadalności na zespoły mielodysplastyczne są szacowane na od 3,2 do 12,4/100,000/rok, w najnowszych opracowaniach europejskich i północnoamerykańskich najczęściej raportowana jest roczna zapadalność w granicach 4-5/100 000. 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. Ogółem, ryzyko zachorowania na MDS istotnie wzrasta wraz z wiekiem, szacuje się, iż 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. Większość podtypów MDS występuje częściej u mężczyzn, wyjątkiem jest MDS z delecją 5q- obserwowany częściej u kobiet.

W oparciu o dane NFZ 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. 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 osobołat; współczynnik chorobowości: 40,6/100 000 osobołat). W analizie przeprowadzonej po wykluczeniu pacjentów z MDS z transformacją w AML (podtyp MDS RAEB-t) współczynnik zapadalności wyniósł 2,35/100 000 osobołat dla mężczyzn i 1,27/100 000 osobołat dla kobiet.

Rokowanie

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.

Źródła: AWA Reblozyl (OT.4231.26.2021, nr BIP 88/2021); APD wnioskodawcy

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10: D46, D45.0, D46.1, D46.4, D46.7 lub D46.9 u których sprawozdano świadczenia w latach 2019-2024

Rozpoznanie ICD-10	Rok					
	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
D46	6853	6051	5714	5863	5997	4397
D46.1	171	149	162	168	323	334
D46.4	838	864	951	1172	1500	879
D46.7	2374	2219	2192	2507	2552	1859
D46.9	5202	4734	4698	4962	5457	3923

*- dane za okres 2024-01 do 2024-06

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych luspaterceptem w programie lekowym Programie Lekowym B.142 w latach 2023-2024

Terapia	Rok	
	2023	2024*
Luspatercept	145	166

*- dane za okres 2024-01 do 2024-06

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10: D46, D45.0, D46.1, D46.4, D46.7 lub D46.9 leczonych w latach 2019-2024 wg. substancji czynnej

Terapia	Rok					
	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
Lenalidomid	147	142	133	149	206	193
Darbapoetyna alfa	710	757	801	930	1149	843
Epoetyna alfa	5	4	4	5	7	7

*- dane za okres 2024-01 do 2024-06

Opinia ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego według ankietowanej przez Agencję ekspertki klinicznej.

Tabela 7. Liczebność populacji według ekspertki klinicznej

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. Joanna Małgorzata Góra-Tybor, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie hematologii			
Ok. 900	120	50%	<p>Szacunki własne na podstawie: <i>Mądry et al. „Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry” 2015.</i> <i>Budziszewska BK et. al. „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. Hematologia 2017; 8, 2: 89-104.</i></p>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.02.2025 r. Z uwagi na rejestrację leku we wnioskowanym wskazaniu wiosną 2024 r., wyszukiwanie ograniczono do dokumentów wytycznych wydanych od 2024 roku. Ograniczenia tego nie zastosowano względem polskich wytycznych. Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych polskich – PTOK 2020 oraz PALG 2021 i wytyczne amerykańskie – NCCN 2025.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne uwzględniają luspatercept w leczeniu chorych na MDS z grupy niższego ryzyka. Jednak jedynie najnowsze zalecenia (NCCN 2025) dopuszczają jego zastosowanie już w I linii leczenia.

W krajowych wytycznych PALG 2021 jako terapię I linii u pacjentów z objawową cytopenią i niedokrwistością (Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l) rekomenduje się ESA – erytropoetynę alfa lub darbopoetynę, z/bez G-CSF. Przy EPO ≥500 U/l konieczna jest ocena histologiczna:

- w przypadku MDS-RS i RBC-TD zaleca się luspatercept,
- w przypadku del(5q) i RBC-TD – lenalidomid,
- u pacjentów bez del(5q) i nie MDS-RS rozważa się kwalifikację do allo-HSCT, niezależnie od konieczności przetoczeń.

Jeśli Hb ≥ 10 g/dl, również zaleca się kwalifikację do allo-HSCT. Starsze wytyczne (PTOK 2020) rekomendowały rozpoczęcie terapii od ESA, a u pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów – kombinację ESA i G-CSF.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2025, wybór leczenia I linii zależy od obecności del(5q) i innych nieprawidłowości cytogenetycznych.

- Przy del(5q) \pm 1 dodatkowej nieprawidłowości cytogenetycznej (z wyjątkiem aberracji chromosomu 7):
 - IPSS niski/pośredni-1, EPO ≤ 500 mU/ml – preferowany lenalidomid, alternatywnie ESA.
 - EPO > 500 mU/ml – zalecany wyłącznie lenalidomid.
- Bez del(5q) \pm innych nieprawidłowości cytogenetycznych:
 - RS $\geq 15\%$ (lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1) – preferowany luspatercept.
 - RS $< 15\%$ (lub RS $< 5\%$ z mutacją SF3B1), EPO ≤ 500 mU/ml – preferowane ESA, luspatercept jako alternatywa.
 - RS $< 15\%$ (lub RS $< 5\%$ z mutacją SF3B1), EPO > 500 mU/ml – leczenie zależy od przewidywanej odpowiedzi na terapię immunosupresyjną:
 - przy wysokim prawdopodobieństwie – ATG z cyklosporyną A z/bez eltrombopagu,
 - przy niższym – udział w badaniach klinicznych, azacytydyna, decytabina (w tym doustna z cedazurydyną) lub lenalidomid.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PALG 2022 Rekomendacje ekspertów Polskiej Grupy Leczenia Białaczek u Dorosłych</p>	<p>Zalecenia Polskiej Grupy Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) dotyczące przetoczeń i leczenia pacjentów z MDS-LR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKcz) <p>Przetoczenia KKcz stosuje się w celu zapobiegania poważnym powikłaniom niedokrwistości, takim jak niewydolność serca czy zawał mięśnia sercowego. Długotrwała niedokrwistość, zwłaszcza przy poziomach hemoglobiny (Hb) poniżej 9 g/dl u mężczyzn i poniżej 8 g/dl u kobiet, zwiększa ryzyko zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych. Nie ma jednak jednoznacznych danych określających optymalny moment rozpoczęcia przetoczeń u pacjentów z MDS-LR. Decyzja o przetoczeniu KKcz opiera się głównie na objawach klinicznych i poziomie Hb.</p> <p>W badaniach porównujących restrykcyjny (utrzymanie Hb 8,5–10,0 g/dl) i liberalny (Hb 11,0–12,5 g/dl) reżim przetoczeń wykazano, że podejście liberalne poprawia jakość życia pacjentów. Pojęcie zależności od przetoczeń (TD) nie jest precyzyjnie zdefiniowane. Konsensus wskazuje, że pacjenci wymagający co najmniej 2 jednostek KKcz na miesiąc są uznawani za zależnych od transfuzji. Według kryteriów IWG (2018) RBC-TD oznacza konieczność przetaczania ≥ 3 jednostek KKcz w ciągu 16 tygodni, co jest związane z krótszym przeżyciem i większym ryzykiem transformacji w AML.</p> <p>Zalecenia dotyczące przetoczenia KKcz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Próg Hb powinien być indywidualnie dostosowany do pacjenta, uwzględniając choroby współistniejące, objawy oraz odpowiedź na poprzednie przetoczenia. • U pacjentów bezobjawowych przetoczenie należy rozważyć, gdy Hb spadnie poniżej 8 g/dl. • Nie określono maksymalnej liczby jednostek KKcz na życie pacjenta z MDS. • Wielokrotni biorcy transfuzji powinni otrzymywać preparaty oczyszczone z leukocytów. <p>Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKp):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyczne przetoczenia płytek nie są zalecane u pacjentów bezobjawowych, którzy nie otrzymują terapii modyfikującej MDS. • Przetoczenia profilaktyczne KKp stosuje się u pacjentów otrzymujących intensywne chemioterapie, leki hipometylujące lub poddawanych allo-HSCT w celu utrzymania PLT ≥ 10 G/L. • U pacjentów z krwawieniem warto rozważyć stosowanie środków przeciwfibrinolitycznych, np. kwasu traneksamowego. <p>Stosowanie ESA:</p>

	<p>ESA są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z MDS-LR z objawową niedokrwistością i Hb <10 g/dl. Korzystne efekty obserwuje się szczególnie u pacjentów z poziomem EPO <500 U/L i zapotrzebowaniem na <2 jednostki KKcz/miesiąc. Najlepsze rezultaty osiąga się przy rozpoczęciu leczenia ESA przed rozwinieniem RBC-TD. Leczenie powinno trwać co najmniej 24 tygodnie, a jego skuteczność należy monitorować.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA) <p>Romiploctym i eltrombopag nie są zatwierdzone do leczenia trombocytopenii u pacjentów z MDS-LR. Ich skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały potwierdzone w badaniach fazy III, dlatego nie są rekomendowane w rutynowej praktyce klinicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie G-CSF <p>G-CSF zwiększa liczbę neutrofilii u 60–75% pacjentów z neutropenią, jednak nie wydłuża przeżycia. Może być stosowany u pacjentów z nawracającymi lub ciężkimi zakażeniami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie lenalidomidu <p>Lenalidomid (10 mg przez 21 dni w cyklu 28-dniowym) jest zalecany dla pacjentów z MDS-LR z del(5q), którzy nie odpowiadają na ESA. W Polsce lek ten jest refundowany tylko u pacjentów z izolowaną delecją 5q i zależnością od KKcz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie luspaterceptu <p>Luspatercept jest zalecany u pacjentów z MDS-RS z zależnością od KKcz, którzy nie odpowiedzieli na ESA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia immunosupresyjna <p>IST (globulina antytymocytna ± cyklosporyna) może być stosowana u pacjentów z MDS-LR z objawową cytopenią, zwłaszcza w przypadku małopłytkowości lub neutropenii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki chelatujące żelazo <p>Nadmierne obciążenie żelazem negatywnie wpływa na przeżycie pacjentów z MDS. Terapia chelatująca powinna być rozpoczęta po przetoczeniu 20–25 jednostek KKcz lub gdy ferrytyna przekracza 1000 µg/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deferoksamina: 30–40 mg/kg/dobę (podskórnie lub dożylnie w infuzji przez 10–12 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu). • Deferasiroks: 20–30 mg/kg (nie refundowany w Polsce). • Flebotomia może być stosowana u pacjentów po allo-HSCT. <p>Eksperti zalecają chelatację u pacjentów z MDS-LR i ferrytyną >1000 µg/L, po przetoczeniu ≥25 jednostek KKcz oraz z przewidywaną długością życia >3 lat.</p> <p><i>Nie przedstawiono siły zaleceń oraz poziomu rekomendacji</i></p>
<p>PTOK 2020 Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</p> <p>Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS: - niższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośredniego- 1 ryzyka; - wyższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka.</p> <p>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</p> <p>Postępowanie w niedokrwistości</p> <p>Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. erythroid-stimulating agents) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej erytropoetyny (EPO ≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na koncentraty krwinek czerwonych (KKcz) poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (rHuEPO, ang. recombinant human EPO) — 40–60 tys. j./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 tys. j./tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa — 500 µg podskórnie (s.c., ang. subcutaneous) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 µg s.c. co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) to B, IIA. 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).</p> <p>W MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. MDS with ringed sideroblasts) zaleca się rozpoczęcie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia. U chorych na zespół 5q- odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS.</p> <p>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 opornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).</p> <p>Leczenie chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka (do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka).</p> <p>Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia.</p> <p>Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p>

Zaleca się przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, chociaż obecnie podobne wyniki uzyskuje się, przeszczepiając komórki macierzyste od HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przy kwalifikacji do tej metody leczenia należy uwzględnić czynniki ryzyka zgonu związane z leczeniem, do których należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, MDS związany z wcześniejszym leczeniem, suboptymalny dobór dawcy niespokrewnionego, choroby współistniejące. Z kolei do czynników ryzyka nawrotu choroby należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, złe ryzyko cytogenetyczne, czas trwania choroby, nasilone zwłóknienie szpiku, mutacje somatyczne, takie jak: ASXL1, RUNX1, TP53. U młodszych chorych z odsetkiem blastów w szpiku powyżej 10%, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych zaleca się przeprowadzenie intensywnej chemioterapii przed allo-HSCT (arabinozyd cytozyny 100–200 mg/m² przez 5–7 dni + daunorubicyna 45–60 mg/m² przez 2–3 dni we wlewach dożylnych). Chorzy starsi lub z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mogą odnieść korzyść z leczenia azacytydyną. Leki te stosuje się w celu redukcji masy komórek nowotworowych. Brakuje wskazań do leczenia przed allo-HSCT u chorych z odsetkiem blastów poniżej 10%. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem preferuje się u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS poniżej 65.–70. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka uzyskanie odpowiedzi transplatacji na kilka lat, do czasu progresji choroby. Przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczej komórek macierzystych to jedyna metoda prowadząca do wyleczenia (rekomenacja dla allo-HSCT B, IIB).

Intensywna chemioterapia (arabinozyd cytozyny + antybiotyk antracyklinowy, np. daunorubicyna) ma zastosowanie także u chorych z grupy wyższego ryzyka, jeśli nie są oni kandydatami do allo-HSCT. Prowadzi to do remisji całkowitej u 40–60% chorych, lecz odpowiedź jest krótka. Jedynie około 10% chorych żyje ponad rok. Małe dawki arabinozydu cytozyny nie wydłużają czasu przeżycia.

Leki demetylujące

Starsi chorzy, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT, mogą odnieść korzyść z terapii lekami demetylującymi, które są inhibitorami metylotransferazy (DMTI). Są to 5-azacytydyna (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksycytydyna). Decytabina nie wydłuża przeżycia. Zaleca się stosowanie azacytydyny (przedłuża przeżycie). Przeciętny czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 3–6 cykli. Azacytydynę stosuje się w dawce 75 mg/m²/dobę s.c. przez kolejnych 7 dni; należy zastosować 21 dni przerwy (rekomenacja A, IB). Uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub hematologicznej wydłuża przeżycie całkowite, wydłuża czas do progresji w AML i zmniejsza częstość progresji. Dane te w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. Azacytydyna ma zastosowanie w leczeniu chorych na MDS z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, AML z odsetkiem blastów 20–30% i powyżej 30% blastów i chorych na przewlekłą białaczkę mielomonocytową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Nie wykazano zwiększonej toksyczności leku u osób powyżej 75. roku życia. Przerwanie leczenia na przykład z powodu działań niepożądanych u większości chorych szybko prowadzi do progresji. Najlepsze wyniki uzyskują wówczas chorzy, u których wykonano allo-HSCT.

Choroba oporna i nawrotowa

Chorzy na zespoły niższego ryzyka uzależnieni od przetoczeń KKCz oporni na ESA powinni być kierowani do allo-HSCT (spełniający warunki). Dotyczy to także chorych, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń KKCz lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA. Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT. Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych. Zależnie od wskazań stosuje się przetoczenia KKCz i/lub kkp, leczenie przeciwbakteryjne i/lub przeciwgrzybicze ± G-CSF. Nasilona objawowa niedokrwistość stanowi wskazanie do przetoczenia ubogoleukocytarnych KKCz. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych zaleca się chorym z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub przy liczbie płytek krwi powyżej 10 G/l z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.

Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przeładowaniem żelazem. Są to chorzy z grupy niższego ryzyka, którzy otrzymali więcej niż 20 j. KKCz, w czasie dłuższym niż rok, a stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie to powinno być rozważone u chorych z grupy wyższego ryzyka, którzy są kandydatami do allo-HSCT lub odpowiadają na leczenie (np. na leki demetylujące). Zalecana jest deferoksamina w dawce 30–40 mg/kg mc./dobę w 12-godzinnym wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu długotrwale lub deferazyroks w dawce jednorazowej 20–30 mg/kg mc./dobę p.o. przewlekle.

Chorzy z grupy wyższego ryzyka, których poddano allo-HSCT i doszło do nawrotu MDS, mogą być kandydatami do leczenia azacytydyną, wyniki nie są jednak zadowalające. Lepsze wyniki uzyskuje się, gdy azacytydyna jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub wyprzedzającym po allo-HSCT (brak rekomendacji). Stosuje się również azacytydynę z infuzją limfocytów dawcy. Chorzy leczeni azacytydyną, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być kandydatami do podania decytabiny lub skierowani do udziału w badaniach klinicznych. Najlepsze wyniki osiągnięto po allo-HSCT. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zawsze są wskazania do przetoczeń KKCz, kkp i leczenia zakażeń.

Obserwacja po leczeniu

U chorych z grupy niższego ryzyka według IPSS z niedokrwistością (zarówno leczonych ESA, jak i pozostających pod obserwacją) musi być wykonane badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym. Nasilenie cytopenii lub pojawienie się blastów i/lub promielocytów jest wskazaniem do badania szpiku (progresja). Leczenie azacytydyną prowadzi się do progresji lub wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Po wycofaniu się z leczenia obowiązują zalecenia jak w chorobie odpornej lub nawrotowej. U chorych poddanych procedurze allo-HSCT postępowanie jest takie samo jak u chorych po allo-HSCT przeprowadzonym z innych powodów.

Poziom i siła dowodów:

Siła zaleceń:

A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — wskazania określone indywidualnie.

Poziom wiarygodności danych:

	<p><i>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</i></p>
<p>NCCN 2025 Stany Zjednoczone</p>	<p>Wytyczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w nowotworach mielodysplastycznych, wersja 2.2025</p> <p>U pacjentów z grupy niższego ryzyka (IPSS-R: bardzo niskie, niskie, pośrednie) z klinicznie istotną cytopenią zaleca się zastosowanie BSC jako terapii wspierającej (obejmującej m.in. leczenie schorzeń współistniejących, suplementację żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 oraz przetoczenia KKCz).</p> <p>W przypadku objawowej niedokrwistości dalsze postępowanie zależy od obecności del(5q) i innych aberracji cytogenetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykrycie del(5q) ± 1 innej nieprawidłowości (z wyjątkiem obejmujących chromosom 7), przy IPSS niskim/pośrednim-1: <ul style="list-style-type: none"> ○ EPO ≤500 mU/ml – preferowane: lenalidomid [2A]; alternatywnie: ESA (epoetyna alfa lub darbopoetyna alfa) [2A]. ○ EPO >500 mU/ml – preferowane: lenalidomid [1]. ○ W przypadku uzyskania odpowiedzi należy kontynuować ESA lub lenalidomid, redukując dawkę do tolerowanej. W razie braku odpowiedzi stosuje się schematy leczenia dedykowane dla EPO >500 mU/ml przy niskim prawdopodobieństwie odpowiedzi na IST. • Brak del(5q) ± innych aberracji cytogenetycznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Syderoblasty pierścieniowate ≥15% (lub RS ≥5% z mutacją SF3B1): <ul style="list-style-type: none"> ▪ EPO >500 mU/ml: luspatercept [1] lub imetelstat [2A] u pacjentów niekwalifikujących się do ESA. ▪ W przypadku braku odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przy EPO ≤500 mU/ml: imetelstat [1], epoetyna alfa ± G-CSF [2A], darbopoetyna alfa ± G-CSF [2A], lenalidomid [2A]. ▪ Przy EPO >500 mU/ml: imetelstat [2A] lub lenalidomid [2A]. ▪ W razie braku odpowiedzi na imetelstat lub ESA ± lenalidomid należy rozważyć leczenie zgodne ze schematami dla EPO >500 mU/ml lub ivosidenib (jeśli wykryto mutację IDH1) [2A]. ○ Syderoblasty pierścieniowate <15% (lub RS <5% z mutacją SF3B1): <ul style="list-style-type: none"> ▪ EPO ≤500 mU/ml – preferowane: ESA (epoetyna alfa lub darbopoetyna alfa) [2A]; alternatywnie: luspatercept [2A]. ▪ W razie braku odpowiedzi na ESA (pomimo adekwatnego poziomu żelaza) lub luspatercept należy zastosować imetelstat [1], epoetynę alfa ± G-CSF [2A], lenalidomid [2A], darbopoetynę alfa ± G-CSF [2A] lub luspatercept (jeśli nie był wcześniej stosowany) [2A]. ▪ W przypadku dalszego braku odpowiedzi należy zastosować schematy leczenia dla EPO >500 mU/ml lub ivosidenib (jeśli wykryto mutację IDH1) [2A]. ▪ EPO >500 mU/ml: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST: ATG + cyklosporyna A ± eltrombopag [2A]. ▪ Niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST: udział w badaniach klinicznych [2A] lub preferowane: azacytydyna [2A]; inne zalecane: decytabina [2A], imetelstat [1], decytabina doustnie i cedazurydyna [2A]. Można rozważyć lenalidomid [2A]. ▪ W razie braku odpowiedzi po 6 cyklach azacytydyny, 4 cyklach decytabiny i cedazurydyny lub innych terapiach należy zastosować iwosidenib (jeśli wykryto mutację IDH1) [2A], udział w badaniach klinicznych [2A] lub allo-HSCT u wybranych pacjentów [2A]. <p>Postępowanie w przypadku klinicznie istotnej trombocytopenii lub neutropenii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział w badaniach klinicznych [2A], azacytydyna [2A], decytabina [2A], decytabina doustnie i cedazurydyna [2A]. • IST ± eltrombopag (głównie u chorych ≤60 lat z ≤5% blastów, hipoklonalnością szpiku, klonami PNH lub mutacją STAT3). IST obejmuje globulinę antytymocytową ± cyklosporynę A i eltrombopag u pacjentów z ciężką trombocytopenią. • W przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby można rozważyć HMA (o ile nie były wcześniej stosowane) [2A]. • Jeśli wykryto mutację IDH1 – zastosować iwosidenib [2A]. • W razie braku mutacji można rozważyć allo-HSCT lub udział w badaniach klinicznych [2A]. <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertki klinicznej

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Małgorzata Góra-Tybor, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie hematologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Szeroko stosowana erytropoetyna jest skuteczniejsza u pacjentów z małym zapotrzebowaniem na transfuzje KKCz, z prawidłowym kariotypem i brakiem niekorzystnych mutacji. Na ogół jej działanie wyczerpuje się po medianie czasu około 20 miesięcy. Wówczas nie ma innej opcji terapeutycznej dla chorych z MDS bez syderoblastów pierścieniowych/mutacji SF3B1 (dla tych ostatnich jest dostępny luspatercept w ramach aktualnego programu lekowego).</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Niezależnie od stosowanego leczenia znaczna część pacjentów z omawianym rozpoznaniem wymaga przetoczeń KKCz. W naszym systemie ochrony zdrowia chorzy mają istotny problem z dostępem do transfuzji (brak miejsc w oddziałach internistycznych, brak możliwości transfuzji w większości oddziałów hospicyjnych).</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Przy przestrzeganiu kryteriów włączenia i wyłączenia nie widzę takich możliwości.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Zdecydowanie najwięcej korzystają pacjenci z obecnością syderoblastów pierścieniowych i/lub mutacją SF3B1. Jest to też grupa chorych z gorszą niż pozostali pacjenci odpowiedzią na erytropoetynę. Również u chorych z wyższym stężeniem endogennej erytropoetyny (>200 mU/ml) i większym zapotrzebowaniem na transfuzje KKCz korzyść ze stosowania luspaterceptu jest wyższa w porównaniu ze stosowaniem erytropoetyny.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Są to pacjenci bez obecności syderoblastów pierścieniowych i/lub mutacji SF3B1, z niskim stężeniem endogennej erytropoetyny i mniejszym zapotrzebowaniem na przetoczenia KKCz. W ich przypadku korzyść ze stosowania erytropoetyny i luspaterceptu jest podobna.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Stosowanie jedynie u pacjentów, którzy mają możliwość dojazdu do Oddziału podającego lek.</i>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Uniezależnienie od przetoczeń KKCz • Zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz

Tabela 10. Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących według opinii ekspertki klinicznej

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu			
<i>Erytropoetyna (Epo + G-CSF)</i>	60%	-	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Standardowe leczenie niedokrwistości u pacjentów z MDS niższego ryzyka</i>
<i>steroidy</i>	20%	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Niska skuteczność</i>
<i>danazol</i>	20%	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Niska skuteczność</i>
<i>lenalidomid</i>	5%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>W przypadku zespołu 5q minus</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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.⁵ 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), cyklofosamid (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 leczenia 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), gdzie finansowaniem objęty jest luspatercept. Do programu tego kwalifikowani są pacjenci 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.

⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> (data dostępu 19.02.2025)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Dla pacjentów nieleczonych ESA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epoetyna alfa; • darbepoetyna alfa. <p>Dla pacjentów RS- po niepowodzeniu ESA lub niekwalifikujących się do ESA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsze leczenie wspomagające (BSC). 	<p>W kontekście objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl w pełnej populacji rejestracyjnej, komparatory zostały dobrane przez wnioskodawcę odrębnie dla dwóch podgrup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Podgrupa pacjentów nieleczonych ESA</u> <p>W tej grupie wg wnioskodawcy komparatorem są leki stymulujące erytropoezę (ESA), tj. epoetyna alfa oraz darbepoetyna alfa, które są refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii dla chorych na MDS z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem IPSS, bez obecności del(5q). Lenalidomid, mimo że wskazywany w niektórych wytycznych, jest zalecany głównie dla pacjentów z delecją 5q i nie spełnia kryteriów porównywalności dla populacji objętej wnioskiem. Leczenie immunosupresyjne (IST) oraz hipometylujące (HMA) nie są uznawane za odpowiednie komparatory, ponieważ ich zastosowanie odnosi się do innych wskazań klinicznych i etapów terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Podgrupa pacjentów z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (RS-) po niepowodzeniu ESA lub niekwalifikujących się do leczenia ESA</u> <p>W tej grupie brak jest refundowanego skutecznego leczenia przyczynowego. Jediną finansowaną opcją terapeutyczną w Polsce pozostaje lenalidomid, ale jego wskazanie ogranicza się do pacjentów z delecją 5q, co wyklucza go jako odpowiedni komparator dla wnioskowanej populacji. Z uwagi na brak dostępnych, refundowanych alternatyw terapeutycznych, za właściwy komparator uznano najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), obejmujące m.in. transfuzje RBC, chelację żelaza oraz leczenie wspomagające infekcje i niedobory żywieniowe.</p>	<p>Wybór zasadny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<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 erytropoetynę (ESA) lub 2) niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoetynę (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 erytropoetynę, 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; 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 erytropoetynę (ESA), lub niekwalifikujących się do takiego leczenia oraz bez pierścieniowatych syderoblastów; obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> luspatercept w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL 	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> u chorych nieleczonych ESA – leki stymulujące erytropoetynę: epoetyna alfa lub darbapoetyna alfa; 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	<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/farmoakodynamiki; badania eksperymentalne wczesnych faz I/II; parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa);

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> LUS: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo – w przypadku wyników dotyczących populacji: niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowatych syderoblastów – dopuszczano badania nieopublikowane w pełnym tekście ze względu na ograniczone dane kliniczne 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 dotatkowa ocena możliwości porównania pośredniego – badania pierwotne i wtórne odnoszące się do wzajemnej skuteczności ocenianych leków, w tym porównujące epoetynę alfa z darbepoetyną. 	<ul style="list-style-type: none"> badania wczesnej, I fazy; badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne; opisy przypadków, serie przypadków; badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem populacji: niedostateczna odpowiedź na ESA, lub niekwalifikowanie się do takiego leczenia oraz brak pierścieniowatych syderoblastów);
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in.

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Wnioskodawca również nawiązał kontakt z producentem leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*.

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

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

Jako datę wyszukiwania abstraktów z doniesień konferencyjnych podano „do 23.09.2024”. Nie podano daty wyszukiwania badań pierwotnych w bazach danych medycznych. Podano również, iż ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 5.02.2025 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- **COMMANDS (Platzbecker 2023, Della Porta 2024 oraz EPAR 2024),**

które oceniało zastosowanie luspaterceptu u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wg IPSS-R, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA). Grupę kontrolną w analizowanym badaniu stanowiło podanie epoetyny alfa.

Ponadto włączono pięć doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla tego badania: Garcia-Manero 2023, Garcia-Manero 2024, Komrokji 2023, Oliva 2023, Santini 2024.

Badanie COMMANDS było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3, przeprowadzonym w 142 ośrodkach w 26 krajach. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej luspatercept lub epoetynę alfa, stosując metodę permutowanych bloków z uwzględnieniem kluczowych czynników stratyfikacyjnych, takich jak wyjściowe obciążenie przetoczeniami, stężenie endogennej erytropoetyny oraz obecność syderoblastów pierścieniowatych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była niezależność od przetoczeń przez co najmniej 12 tygodni ze wzrostem hemoglobiny, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały dłuższe okresy niezależności od transfuzji, odpowiedź czerwonokrwinkową (HI-E) oraz analizę czasu do pierwszego przetoczenia. W badaniu przeprowadzono dwie analizy interim – pierwszą oceniającą nie mniejszą skuteczność, a drugą testującą wyższość luspaterceptu nad epoetyną alfa. Randomizacja rozpoczęła się w styczniu 2019 roku, a dane do analizy interim odcięto w sierpniu 2022 roku. Kolejna aktualizacja (Della Porta 2024) obejmowała dłuższy okres obserwacji i dodatkowe analizy drugorzędowych punktów końcowych. Badanie było sponsorowane przez firmę Celgene, będącą częścią Bristol-Myers Squibb, a jego wyniki raportowano w publicznym opracowaniu EMA (EPAR 2024).

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (MDS).

Poza trzema wyżej wymienionymi publikacjami oceniającymi luspatercept w populacji chorych nieotrzymujących leczenia ESA, do analizy wnioskodawcy włączono następujące pozycje:

- publikacja oceniająca luspatercept w populacji chorych nieotrzymujących leczenia ESA:
 - **Mukherjee 2024** – badanie retrospektywne;
- dwie publikacje opisujące badanie **PACE-MDS**, w ramach którego uwzględniono kohortę obejmującą pacjentów RS-, z uwzględnieniem pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ESA:
 - **Platzbecker 2017, Platzbecker 2022;**
- sześć publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie możliwości porównania pośredniego – badania pierwotne odnoszące się do wzajemnej skuteczności ocenianych leków, pozwalające na porównanie epoetyny z darbepoetyną, oraz rozpatrywane w kontekście możliwości utworzenia sieci porównania pośredniego z luspaterceptem:
 - Ak 2022, Ak 2023, Duong 2015, Fenaux 2018, Ferrini 1998, Platzbecker 2017a;

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>COMMANDS (Platzbecker 2023, Della Porta 2024) <u>Źródło finansowania:</u> Celgene</p>	<p>Badanie RCT fazy III Zaślepienie: brak Liczba ośrodków: 142 (w 26 krajach) Okres obserwacji: 24 tygodnie Typ analiz: ITT, analiza bezpieczeństwa Interwencja i komparatory: <u>Luspatercept podawany podskórnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa 1,00 mg/kg masy ciała, mogła być zwiększana do 1,33 mg/kg masy ciała a następnie maksymalnie do 1,75 mg/kg masy ciała Podanie co 3 tygodnie <p><u>Epoetyna alfa (EPO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Epoetyna alfa podawana podskórnie Dawka początkowa 450 IU/kg masy ciała, mogła być zwiększana do 787,5 IU/kg masy ciała a następnie maksymalnie do 1050 IU/kg masy ciała (całkowita dopuszczalna dawka wynosiła 80000 IU) Podanie co 1 tydzień 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 18 lat lub więcej w momencie podpisywania formularza świadomej zgody; Zdiagnozowany nowotwór mielodysplastyczny (MDS) według klasyfikacji WHO 2016; Klasyfikacja według kryteriów Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) jako choroba o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku; Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym; Endogenny poziom erytropoetyny (EPO) w surowicy <500 U/l; Konieczność otrzymywania przetoczeń czerwonych krwinek (RBC): 2-6 jednostek skoncentrowanych krwinek czerwonych [pRBC] na 8 tygodni, przez minimum 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją, przy czym kwalifikowani pacjenci musieli mieć przetoczenie w związku z niskim poziomem hemoglobiny (≤ 9 g/dl z objawami niedokrwistości lub ≤ 7 g/dl bez dodatkowych objawów) – przetoczenia w innych przypadkach nie były kwalifikowane; Poziom hemoglobiny <11,0 g/dl po ostatniej przetoczeń RBC przed randomizacją; Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2; Abstynencja seksualna lub stosownie odpowiednich metod antykoncepcji w przypadku pacjentów z potencjałem rozrodczym, niezależnie od płci. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> LUS (N = 178) EPO (N = 178) Ogółem (N = 356) 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez co najmniej 12 tygodni, ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24 <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> kluczowe analizowane w tygodniach 1-24: niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E, ang. haematological improvement-erythroid response) utrzymująca się ≥ 8 tygodni wg kryteriów IWG (International Working Group) z 2006 roku dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe: niezależność od przetoczeń ≥ 8 tygodni czas do uzyskania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni obciążenie przetoczeniami w tygodniach 1-24 czas do pierwszej przetoczeń niezależność od przetoczeń ≥ 24 tygodni w tygodniach 1-48 czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni czas do uzyskania odpowiedzi HI-E trwającej ≥ 8 tygodni średnia zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach transformacja w AML ocena jakości życia bezpieczeństwo punkty końcowe definiowane „ad-hoc”: czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni ze wzrostem Hb $\geq 1,5$ g/dl redukcja $\geq 50\%$ obciążenia przetoczeniami przez ≥ 12 i ≥ 24 tygodni w całej fazie leczenia analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniach ekspozycji na oceniane leki
<p>PACE-MDS (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Accelaron Pharma</p>	<p>Badanie prospektywne jednoramienne fazy II Zaślepienie: brak Liczba ośrodków: 9 (Niemcy) Okres obserwacji: do 5 lat w długookresowej obserwacji opisanej w Platzbecker 2022</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu wzięli udział dorośli (≥ 18 lat) chorzy z MDS (niskie lub pośrednie-1 ryzyko według klasyfikacji IPSS) lub nieproliferacyjną przewlekłą mielomonocytową białaczką (białe krwinki < 13000/μl), a także niedokrwistością wymagającą lub 	<p>Głównym celem badania była długoterminowa ocena bezpieczeństwa luspaterceptu, natomiast drugo-rzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> erytroidalnej odpowiedzi na leczenie (mHI-E), zdefiniowanej jako wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w ciągu 8 tygodni u pacjentów NTD (nie wymagających przetoczeń) oraz LTB, lub ja-ko zmniejszenie

	<p>Interwencja: wszyscy pacjenci otrzymywali luspatercept</p>	<p>nie wymagającą przetoczeń koncentratów czerwonych krwinek.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RS- (N = 44) 	<p>zapotrzebowania na przetoczenia o przynajmniej 4 jednostki w ciągu 8 tygodni u pacjentów z grupy HTB; rozpatrywano również odpowiedź opartą na liczbie neutrofilii (HI-N) lub płytek krwi (HI-P), według definicji IWG,</p> <ul style="list-style-type: none"> czasu do uzyskania mHI-E (zdefiniowany jako data początku 8-tygodniowego przedziału czasu z odpowiedzią minus data pierwszego podania leku, powiększone o 1) oraz czasu trwania mHI-E, częstości uzyskiwania niezależności od przetoczeń (RBC-TI) utrzymującej się przez ≥ 8 tygodni (punkt oceniano wśród chorych zależnych od przetoczeń, wymagających ≥ 2 przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek w ciągu 8 tygodni przed badaniem), szeregu parametrów ocenianych eksploracyjnie (stosunek komórek progenitorowych mieloidalnych do erytroidalnych, stężenie erytropoetyny w osoczu, stężenie receptorów transferyny, dane odnośnie mutacji).
Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej			
<p>Mukherjee 2024 (publikacja Mukherjee 2024, doniesienie konferencyjne Mukherjee 2024) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb</p>	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (USA)</p> <p>Interwencja: wszyscy pacjenci otrzymywali luspatercept</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 4,1 mies. (zakres: 2,1-13,4)</p> <p>Mediana czasu leczenia: 10,8 mies. (95% CI: 9,2; 13,3) (dane dla całej kohorty, N=253).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do badania kwalifikowano pacjentów leczonych przez onkologów lub hematologów, zrzeszonych w Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN) spełniających poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MDS niższego ryzyka (ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS lub ryzyko bardzo niskie, niskie lub pośrednie wg IPSS-R), potwierdzone wynikiem biopsji szpiku kostnego wykonanej 1 stycznia 2015 r. lub później, wiek ≥ 18 lat (w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem), otrzymanie ≥ 12 tygodni leczenia luspaterceptem (krótszy czas terapii był dozwolony jedynie w przypadku zgonu pacjenta w okresie < 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia), wcześniejsze leczenie, co najmniej przez ≥ 1 rok przed rozpoczęciem leczenia luspaterceptem, powinno być prowadzone przez lekarza zgłaszającego lub przez innego lekarza w tej samej placówce leczniczej. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> LUS (N = 253) 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osiągnięcie lub utrzymanie niezależności od przetoczeń, trwającej ≥ 8 tygodni, podczas pierwszych 24 tygodni leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osiągnięcie odpowiedzi erytroidalnej (mHI-E, z ang. modified hematologic improvement-erythroid) definiowanej jako zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz i/lub KKP o ≥ 4 w ≥ 8-tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym ≥ 4 zabiegi przetoczeń KKCz i/lub KKP lub zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dl w ≥ 8-tygodniowym okresie u pacjentów z wyjściowym obciążeniem przetoczeniami wynoszącym < 4 zabiegi przetoczeń KKCz i/lub KKP. Ocenę prowadzono w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia u pacjentów wyjściowo zależnych od przetoczeń, którzy otrzymywali leczenie luspaterceptem przez ≥ 24 tygodnie. Modyfikacje dawkowania luspaterceptu. Zmiana stężenia Hb, bezwzględnej liczby neutrofilów i liczby płytek krwi w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia (względem wartości wyjściowej).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.8 AKL wnioskodawcy.

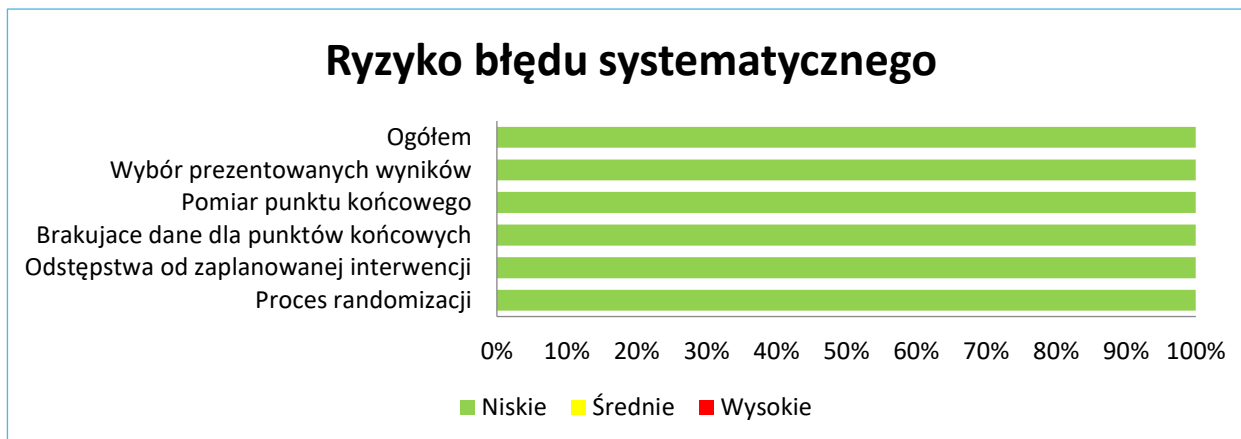
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę badania RCT w rozdz. 5.1 AKL.

Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu COMMANDS, na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Mukherjee 2024 zostało ocenione przez wnioskodawcę na 6/8 pkt wg skali NICE. Z kolei badanie PACE-MDS oceniono na 7/8 pkt. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badania według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 14 AKL wnioskodawcy):

- *Badanie COMMANDS było próbą prowadzoną bez zaślepienia, co mogło stanowić ogólne ograniczenie, choć należy zaznaczyć, że analizy prowadzono na zintegrowanych danych, były wykonywane przez analityków nie mających świadomości o przydziale pacjentów do określonej grupy leczenia i analizy te były weryfikowane przez niezależną komisję nadzorującą badanie.*
- *Autorzy badania wskazują również na fakt, że w badaniu COMMANDS uwzględniono większy odsetek chorych z obecnymi pierścieniowymi syderoblastami oraz mutacjami genu SF3B1, niż występuje w populacji ogólnej chorych z MDS o niższym ryzyku, co mogło stanowić ograniczenie, gdyż odnotowano różnice w wielkości efektu w zależności od podgrup wyróżnionych względem tych cech – niemniej jednak, różnice te mogły również wynikać z małej liczebności podgrup chorych z RS- lub niezmutowanym genem SF3B1.*
- *Podgrupa RS- prezentowana w analizie badania PACE-MDS była niejednorodna pod względem stosowanego wcześniej leczenia, obejmując zarówno chorych po niepowodzeniu ESA, jak i pacjentów wcześniej nieleczonych (których udział był dużo większy niż pacjentów wcześniej leczonych, około 64%). W badaniu nie prowadzono analizy porównawczej, a jedynie podsumowano wyniki w ocenianej podgrupie chorych.*
- *Dodatkowe informacje na temat pacjentów RS- leczonych wcześniej ESA odnaleziono także w doniesieniu konferencyjnym Patel 2023, ale wyniki tego badania nie zostały dotychczas opublikowane pełnotekstowo.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 14 AKL wnioskodawcy):

- *W wyniku wyszukiwania systematycznego pierwotnych badań klinicznych odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją spełniające przyjęte kryteria włączenia (badanie COMMANDS), w którym grupę kontrolną stanowiło podanie epoetyny alfa, przez co była możliwość bezpośredniego porównania tylko z jednym ze zdefiniowanych komparatorów w populacji nieleczonych ESA. Należy jednak uwzględnić, że lek Reblozyl ma nadany status leku sierocego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r., a MDS należy do grupy chorób rzadkich (ORPHA:52688). Dodatkowo w tej populacji odnaleziono 1 badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.*
- *Z uwagi na brak w populacji nieleczonych ESA bezpośredniego porównania luspaterceptu z drugim ze zdefiniowanych komparatorów – darbepoetyną, wykonano szeroką ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Z uwagi na znaczną heterogeniczność populacji i definicji punktów końcowych*

w odnalezionych badaniach dla ocenianych leków oraz wąski zakres możliwych do wykonania porównań, ostatecznie stwierdzono, że brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. Ponadto proste zestawienie wyników luspaterceptu, epoetyny oraz darbepoetyny również wskazywało na znaczną heterogeniczność obserwowanych wyników, które nie pozwalały na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie wzajemnej skuteczności luspaterceptu oraz darbepoetyny, niemniej jednak przyjmując założenie o podobnej skuteczności epoetyny oraz darbepoetyny należałoby się spodziewać wyższości luspaterceptu nad darbepoetyną, analogicznie do potwierzonego lepszego efektu luspaterceptu względem epoetyny.

- Odnaleziono jedynie ograniczone dane dotyczące populacji pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie COMMANDS

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

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

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

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

Warto zauważyć, iż wnioskodawca w AKL przedstawił szereg wyników dla części punktów końcowych w podziale na pacjentów z obecnością mutacji w określonych genach oraz podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowych charakterystyk pacjentów (m.in. wiek, płeć, rasa, obciążenie przetoczeniami, obecność pierścieniowatych syderoblastów, czy EPO w surowicy). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej. Wyniki dla analizowanych podgrup przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.4.

Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych: RBC-TI, niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (ang. red blood cells transfusion independent)

Głównym punktem końcowym badania COMMANDS było uzyskanie RBC-TI utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24. Przedstawiono również szereg dodatkowych analiz.

W momencie prowadzenia analizy interim, odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących główny punkt końcowy wśród chorych otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę:

58,5% vs 31,2%, różnica w tych odsetkach pomiędzy grupami wynosiła 26,6 (95% CI: 15,8; 37,4) punktów procentowych i była istotna statystycznie. Podobne obserwacje dotyczyły również pozostałych punktów końcowych definiowanych w kontekście RBC-TI – w każdej z prowadzonych ocen obserwowano istotnie większy odsetek chorych uzyskujących długotrzymującą się niezależność od przetoczeń w grupie luspaterceptu, w porównaniu z grupą epoetyny. Wyniki analizy interim przedstawionej w publikacji Platzbecker 2023 zostały potwierdzone w dalszym okresie obserwacji, w analizie przeprowadzonej w liczniejszej populacji – Della Porta 2024 oraz opracowaniu EPAR 2024. Wyniki uzyskane dla analizowanych punktów końcowych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

Źródło danych/wariant analizy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
RBC-TI \geq12 tyg. i hemoglobina \geq1,5 g/dl w tyg. 1-24 (główny punkt końcowy)					
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24	86/147 (58,5%)	48/154 (31,2%)	1,88 (1,43; 2,46)	0,27 (0,17; 0,38) NNT = 4 (3; 7)	RD = 26,6 (15,8; 37,4) OR = 3,1 (1,9; 5,0)
Della Porta 2024, EPAR 2024, ocena w tyg. 1-24	110/182 (60,4%)	63/181 (34,8%)	1,74 (1,38; 2,19)	0,26 (0,16; 0,36) NNT = 4 (3; 7)	RD = 25,4 (15,8; 35,0) OR = 3,1 (2,0; 4,8)
EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48	109/163 (66,9%)	67/167 (40,1%)	1,67 (1,35; 2,07)	0,27 (0,16; 0,37) NNT = 4 (3; 7)	RD = 26,8 (16,6; 37,0) OR = 3,2 (2,0; 5,1)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)	14/22 (63,3%) (95% CI: 40,7%; 82,8%)				
RBC-TI \geq12 tyg.					
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24	98/147 (66,7%)	71/154 (46,1%)	1,45 (1,18; 1,78)	0,21 (0,10; 0,32) NNT = 5 (4; 11)	RD = 19,1 (8,6; 29,6) OR = 2,4 (1,5; 4,0)
Della Porta 2024, EPAR 2024 ocena w tyg. 1-24	124/182 (68,1%)	88/181 (48,6%)	1,40 (1,17; 1,68)	0,20 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11)	RD = 18,8 (9,5; 28,0) OR = 2,5 (1,6; 4,0)
EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48	119/163 (73,0%)	88/167 (52,7%)	1,39 (1,17; 1,64)	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 5 (4; 10)	RD = 19,8 (10,0; 29,6) OR = 2,6 (1,6; 4,3)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)	15/22 (68,2%) (95% CI: 45,1%; 86,1%)				
RBC-TI przez 24 tyg.					
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24	70/147 (47,6%)	45/154 (29,2%)	1,63 (1,21; 2,20)	0,18 (0,08; 0,29) NNT = 6 (4; 14)	RD = 17,0 (6,7; 27,2) OR = 2,3 (1,4; 3,8)
Della Porta 2024, EPAR 2024, ocena w tyg. 1-24	87/182 (47,8%)	56/181 (30,9%)	1,55 (1,18; 2,01)	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 15)	RD = 16,3 (7,1; 25,4) OR = 2,3 (1,4; 3,7)
EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48	99/163 (60,7%)	66/167 (39,5%)	1,54 (1,23; 1,92)	0,21 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 10)	RD = 20,7 (10,8; 30,6) OR = 2,6 (1,6; 4,3)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)	12/22 (54,5%) (95% CI: 32,2%; 75,6%)				
RBC-TI \geq24 tyg. w tyg. 1-48					
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-48	74/128 (57,8%)	47/136 (34,6%)	1,67 (1,27; 2,20)	0,23 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9)	RD = 21,8 (10,9; 32,8)
Della Porta 2024, ocena w tyg. 1-48	116/182 (63,7%)	76/181 (42,0%)	1,52 (1,24; 1,86)	0,22 (0,12; 0,32) NNT = 5 (4; 9)	RD = 20,9 (11,6; 30,2) OR = 2,7 (1,7; 4,4)
RBC-TI \geq8 tyg.					
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24	115/147 (78,2%)	97/154 (63,0%)	1,24 (1,07; 1,44)	0,15 (0,05; 0,25) NNT = 7 (4; 20)	RD = 13,6 (4,0; 23,2)

Źródło danych/wariant analizy	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	Efekt raportowany przez badaczy (95% CI)
Della Porta 2024, EPAR 2024 ocena w tyg. 1-24	144/182 (79,1%)	117/181 (64,6%)	1,22 (1,07; 1,40)	0,14 (0,05; 0,24) NNT = 7 (5; 19)	RD = 13,7 (5,3; 22,2) OR = 2,3 (1,4; 3,8)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)	17/22 (77,3%) (95% CI: 54,6%; 92,2%)				

Odpowiedź czerwono krwinkowa (HI-E, ang. haematological improvement-erythroid response): odpowiedź czerwono krwinkowa utrzymująca się przez przynajmniej 8 tygodni

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

Tabela 15. Odpowiedź czerwono krwinkowa utrzymująca się przez przynajmniej 8 tygodni, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

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

Obciążenie przetoczeniami: średnie obciążenie przetoczeniami

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

Tabela 16. Średnie obciążenie przetoczeniami [liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek], LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

Analiza	LUS, średnia (SD), N	EPO, średnia (SD), N	MD (95% CI)
Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24	3,90 (6,00), N = 147	5,40 (6,50), N = 154	-1,50 (-2,91; -0,09)
Della Porta 2024, EPAR 2024, ocena w tyg. 1-24	3,80 (5,90), N = 182 Mediana: 1,0 (zakres: 0; 24,0)	5,20 (6,36), N = 181 Mediana: 3,0 (zakres: 0; 37,0)	-1,40 (-2,66; -0,14)
Dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)	2,9 (4,48), mediana: 0,0 (zakres: 0,0; 14,0), N = 22		

Obciążenie przetoczeniami: czas do pierwszego przetoczenia

Czas do pierwszego przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek był istotnie wydłużony wśród chorych otrzymujących luspatercept: mediana 168 (95% CI: 64; 323) dni w porównaniu do 42 (95% CI: 22; 55) dni w grupie

epoetyny, HR = 0,557 (95% CI: 0,415; 0,747). Zbliżone wyniki raportowano w uaktualnionej analizie prezentowanej w publikacji Della Porta 2024: HR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75). W dodatkowej kohorcie 18 pacjentów otrzymujących luspatercept w ramach innych badań, którzy kwalifikowaliby się do badania COMMANDS, obserwowano nieco wyższą medianę czasu do pierwszego przetoczenia, z większą zmiennością: 252 dni (zakres: 21 do 512 dni). Wyniki uzyskane dla analizowanego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Czas do pierwszego przetoczenia, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

Punkt końcowy	LUS Mediana (95% CI) [dni], N	EPO Mediana (95% CI) [dni], N	HR (95% CI)
Czas do pierwszego przetoczenia, Platzbecker 2023	168 (64; 323)	42 (22; 55)	0,557 (0,415; 0,747)
Czas do pierwszego przetoczenia (Della Porta 2024)	155,0 (80,0; 266,0), N = 116	42,0 (23,0; 55,0), N = 137	0,58 (0,45; 0,75)
Czas do pierwszego przetoczenia, dodatkowa kohorta LUS (EPAR 2024)	252,0 (21,0; 512,0) N = 18		

Obciążenie przetoczeniami: zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$

Autorzy badania COMMANDS, w ramach analizy „ad-hoc”, rozpatrywali również odsetek pacjentów, u których liczba otrzymywanych w ramach przetoczeń jednostek pakietów krwinek czerwonych zmniejszyła się o przynajmniej połowę. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na pakiety przetoczeń o przynajmniej 50% był wyższy wśród pacjentów otrzymujących luspatercept, w porównaniu do chorych otrzymujących epoetynę, zarówno w ciągu ≥ 12 tygodni (81,6% vs 65,6%), jak i w ciągu 24 tygodni obserwacji (74,2% vs 47,4%) – obserwowane różnice w obu przypadkach były istotne statystycznie, odpowiednio RD = 14,5 (95% CI: 4,9; 24,2) oraz RD = 25,4 (95% CI: 15,1; 35,8). Wyniki potwierdzono również w uaktualnionej analizie raportowanej w publikacji Della Porta 2024: 15,3 (95% CI: 6,8; 23,8) oraz RD = 20,9 (95% CI: 11,5; 30,2). Wyniki uzyskane dla analizowanych punktów końcowych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

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

Obciążenie przetoczeniami: czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$

W ramach badania COMMANDS oceniono również czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o przynajmniej 50%, w czasie od początku do zakończenia leczenia.

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

Tabela 19. Czas utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o $\geq 50\%$, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Komrokji 2023, Santini 2024, EPAR 2024]

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

Średnia zmiana stężenia hemoglobiny

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

Tabela 20. Średnia zmiana stężenia hemoglobiny, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

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

Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową

W badaniu COMMANDS analizowano ryzyko progresji MDS do postaci ostrej białaczki szpikowej w trakcie leczenia luspaterceptem lub epoetyną (w całym okresie leczenia) – wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

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

Tabela 21. Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową, LUS vs. EPO [Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024]

Analiza	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	HR (95% CI)
Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową					
Platzbecker 2023	4/178 (2,3%)	5/178 (2,8%)	0,80 (0,22; 2,93)	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,821 (0,214; 3,147)
EPAR 2024 (analiza do marca 2023)	5/182 (2,7%)	6/181 (3,3%)	0,83 (0,26; 2,67)	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,913 (0,270; 3,082)
Della Porta 2024 (analiza do września 2023)	7/182 (3,9%)	8/181 (4,4%)	0,87 (0,32; 2,35)	-0,01 (-0,05; 0,04)	-
Della Porta 2024 (analiza do września 2023, ocena)	4/182 (2,2%)	6/181 (3,3%)	0,66 (0,19; 2,31)	-0,01 (-0,04; 0,02)	-

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

Przeżycie całkowite

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

W ramach analizy opisanej w opracowaniu EPAR 2024, w grupie pacjentów otrzymujących luspatercept mediana przeżycia nie została osiągnięta (95% CI: 35,3; NO), natomiast w grupie epoetyny wyniosła 42,8 (95% CI: 42,8; NO) miesięcy – nie odnotowano jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku zgonu pacjenta w danym czasie: 1,089 (95% CI: 0,686; 1,728). W dodatkowej kohorcie chorych z innych badań, którzy kwalifikowaliby się do badania COMMANDS (N = 22) obserwowano podobny odsetek zdarzeń (zgonów), co w ramieniu luspaterceptu badania COMMANDS (22,7% vs 21,4%), przy czym mediana przeżycia całkowitego w dodatkowej kohorcie wynosiła 36,0 (95% CI: 28,9; NO) miesięcy. Głównym celem stosowanego leczenia jest stymulacja erytropoezy związanej z niedokrwistością w przebiegu MDS, a nie leczenie przyczynowe choroby podstawowej.

Tabela 22. Przeżycie całkowite, LUS vs. EPO [EPAR 2024]

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

Ocena jakości życia: kwestionariusz QLQ-C30 po 49 tygodniach leczenia

Wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla badania COMMANDS odnaleziono w opracowaniu EPAR 2024.

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

Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ocena jakości życia: kwestionariusz QLQ-C30, LUS vs. EPO [EPAR 2024]

Element kwestionariusza	LUS Średnia zmiana (SD), N	EPO Średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)
Ogólny wskaźnik zdrowia	3,1 (bd.), N = 78	1,1 (bd.), N = 45	2,0 (b.d.)
Podskale oceniające funkcjonowanie			
Funkcjonowanie fizyczne	0,50 (16,34), N = 78	3,83 (22,04), N = 45	-3,33 (-10,72; 4,06)
Funkcjonowanie poznawcze	0,66 (21,81), N = 78	2,95 (22,04), N = 45	-2,29 (-10,35; 5,77)
Funkcjonowanie społeczne	-0,44 (20,05), N = 78	-0,80 (20,26), N = 45	0,36 (-7,04; 7,76)
Podskale oceniające objawy			
Zmęczenie	-2,98 (21,33), N = 78	-7,20 (25,32), N = 45	4,22 (-4,56; 13,00)
Nudności/wymioty	2,77 (10,20), N = 78	-2,62 (14,66), N = 45	5,39 (0,55; 10,23)
Ból	-1,73 (22,57), N = 78	-3,76 (20,93), N = 45	2,03 (-5,87; 9,93)
Pojedyncze elementy kwestionariusza (ang. single items, nie ujęte w podskalach)			
Duszność	-3,83 (26,54), N = 78	-11,96 (24,79), N = 45	8,13 (-1,20; 17,46)

Element kwestionariusza	LUS Średnia zmiana (SD), N	EPO Średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)
Bezsenność	-3,42 (28,39), N = 78	-4,49 (25,12), N = 45	1,07 (-8,60; 10,74)
Utrata apetytu	bd.	bd.	bd.
Zaparcia	-0,85 (26,10), N = 78	-2,27 (17,98), N = 45	1,42 (-6,40; 9,24)
Biegunka	bd.	bd.	bd.
Trudności finansowe	-4,65 (18,37), N = 78	-1,49 (26,40), N = 45	-3,16 (-11,88; 5,56)

Ocena jakości życia: kwestionariusz FACT-An po 49 tygodniach leczenia

W badaniu COMMANDS przedstawiono również wyniki oceny jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza FACT-An, narzędzia służącego ocenie jakości życia przy uwzględnieniu objawów niedokrwistości. W przypadku obu podskali nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami po 49 tygodniach leczenia – różnica średnich zmian wyniku podskali oceniającej niedokrwistość wynosiła -1,12 (95% CI: -5,16; 2,92), natomiast dla podskali oceniającej objawy zmęczenia -0,66 (95% CI: -3,79; 2,47). Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza FACT-An podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena jakości życia: kwestionariusz FACT-An po 49 tygodniach leczenia, LUS vs. EPO [EPAR 2024]

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

Ocena jakości życia: kwestionariusz QUALMS-P po 169 dniach leczenia

Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza QUALMS-P była eksploracyjnym punktem końcowym badania COMMANDS. Po 169 dniach leczenia, odnotowano niewielki wzrost wyniku w grupie luspaterceptu (2,7) oraz zmniejszenie w grupie epoetyny (-3,2). Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena jakości życia: kwestionariusz QUALMS-P po 169 dniach leczenia, LUS vs. EPO [EPAR 2024]

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Ryzyko ogólnie wystąpienia jakichkolwiek TEAEs było istotnie większe w przypadku luspaterceptu (92,1% vs 85,2%), RR = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), NNH = 15 (95% CI: 8; 294) w porównaniu do komparatora. Podobnie, istotnie częściej w grupie luspaterceptu obserwowano TEAEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: RR = 1,72 (95% CI: 1,17; 2,54), NNH = 8 (95% CI: 5; 26). Istotnie częściej po stronie luspaterceptu obserwowano również TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, a także zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia uznane za związane z leczeniem.

Tabela 26. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, LUS vs EPO [Platzbecker 2023]

AEs	LUS n/N (%)	EPO n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych				
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	164/178 (92,1%)	150/176 (85,2%)	1,08 (1,00; 1,17)	0,07 (0,00; 0,13) NNH = 15 (8; 294)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE prawdopodobnie związanym z leczeniem	54/178 (30,3%)	31/176 (17,6%)	1,72 (1,17; 2,54)	0,13 (0,04; 0,22) NNH = 8 (5; 26)
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs)	68/178 (38,2%)	60/176 (34,1%)	1,12 (0,85; 1,48)	0,04 (-0,06; 0,14)
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (SAEs) prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	3/176 (1,7%)	0,33 (0,03; 3,14)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 3 lub 4	97/178 (54,5%)	75/176 (42,6%)	1,28 (1,03; 1,59)	0,12 (0,02; 0,22) NNH = 9 (5; 65)
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 3 lub 4 prawdopodobnie związanym z leczeniem	13/178 (7,3%)	4/176 (2,3%)	3,21 (1,07; 9,66)	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 162)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia 5	11/178 (6,2%)	12/176 (6,8%)	0,91 (0,41; 2,00)	-0,01 (-0,06; 0,04)
Pacjenci z ≥ 1 z TEAE stopnia 5 prawdopodobnie związanym z leczeniem	1/178 (0,6%)	0/176 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,33)	0,01 (-0,01; 0,02)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do czasowego przerwania leczenia	48/178 (27,0%)	40/176 (22,7%)	1,19 (0,82; 1,71)	0,04 (-0,05; 0,13)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do zmniejszenia dawki leku	5/178 (2,8%)	6/176 (3,4%)	0,82 (0,26; 2,65)	-0,01 (-0,04; 0,03)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do wycofania dawki leku	17/178 (9,6%)	11/176 (6,3%)	1,53 (0,74; 3,17)	0,03 (-0,02; 0,09)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia	8/178 (4,5%)	4/176 (2,3%)	1,98 (0,61; 6,45)	0,02 (-0,02; 0,06)
Całkowita liczba zgonów	32/178 (18,0%)	32/176 (18,2%)	0,99 (0,63; 1,54)	0,00 (-0,08; 0,08)

W ramach publikacji Della Porta 2024 przedstawiono uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa (w ramach głównej analizy badania), z datą odcięcia we wrześniu 2023 roku (około 1 roku po ocenie bezpieczeństwa prezentowanej w ramach analizy interim). Wyniki oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji, raportowane w publikacji Della Porta 2024, były bardzo zbliżone do wyników analizy interim raportowanych w publikacji Platzbecker 2023. Ponadto, autorzy badania COMMANDS (publikacja Platzbecker 2023) przedstawili dodatkowe wyniki analizy ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, gdy okres obserwacji zawężono do 24 tygodni (okres obserwacji przyjęty w analizie interim opisywanej w publikacji do badania).

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

W większości obserwowanych zdarzeń niepożądanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub 4. Wyjątek stanowiło zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia), występujące istotnie częściej u chorych otrzymujących luspatercept: 14,6% vs 6,8%, RR = 2,14 (95% CI: 1,12; 4,11), NNH = 13 (95% CI: 8; 72). Wyniki analizy w dłuższym okresie obserwacji (Della Porta 2024) były zbliżone do wyników analizy przedstawionej w publikacji Platzbecker 2023 – w większości przypadków,

nie obserwowano różnic pomiędzy ocenianymi grupami. W porównaniu do analizy interim, gdzie jedynym zdarzeniem niepożądanym z istotnym zwiększeniem ryzyka jego wystąpienia po zastosowaniu luspaterceptu było zmęczenie, w uaktualnionej analizie obserwowano dodatkowo (oprócz istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zmęczenia) po stronie luspaterceptu istotnie częściej nadciśnienie tętnicze, 15,9% vs 8,9%, RR = 1,78 (95% CI: 1,00; 3,17), NNH = 15 (95% CI: 8; 431) oraz duszność: 15,4% vs 8,4%, RR = 1,84 (95% CI: 1,02; 3,32), NNH = 15 (95% CI: 8; 267). W przypadku uaktualnionej analizy po stronie luspaterceptu obserwowano również istotnie częściej nadciśnienie tętnicze w stopniu 3 lub 4: 10,4% vs 4,5%, RR = 2,34 (95% CI: 1,05; 5,20), NNH = 17 (95% CI: 9; 169) (wyniki przedstawiono w tabeli 53, AKL wnioskodawcy).

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia (TEAEs), LUS vs EPO [Platzbecker 2023]

AEs	LUS, n/N (%)	EPO, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
TEAEs ogółem				
Zmęczenie	26/178 (14,6%)	12/176 (6,8%)	2,14 (1,12; 4,11)	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 13 (8; 72)
Obrzęk obwodowy	23/178 (12,9%)	12/176 (6,8%)	1,90 (0,97; 3,69)	0,06 (0,00; 0,12)
Astenia	22/178 (12,4%)	25/176 (14,2%)	0,87 (0,51; 1,48)	-0,02 (-0,09; 0,05)
COVID-19	19/178 (10,7%)	17/176 (9,7%)	1,11 (0,59; 2,05)	0,01 (-0,05; 0,07)
Biegunka	26/178 (14,6%)	20/176 (11,4%)	1,29 (0,75; 2,22)	0,03 (-0,04; 0,10)
Nudności	21/178 (11,8%)	13/176 (7,4%)	1,60 (0,83; 3,09)	0,04 (-0,02; 0,11)
Duszności	21/178 (11,8%)	13/176 (7,4%)	1,60 (0,83; 3,09)	0,04 (-0,02; 0,11)
Nadciśnienie tętnicze	23/178 (12,9%)	12/176 (6,8%)	1,90 (0,97; 3,69)	0,06 (0,00; 0,12)
Niedokrwistość	17/178 (9,6%)	17/176 (9,7%)	0,99 (0,52; 1,87)	0,00 (-0,06; 0,06)
TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia				
Zmęczenie	1/178 (0,6%)	1/176 (0,6%)	0,99 (0,06; 15,68)	0,00 (-0,02; 0,02)
Obrzęk obwodowy	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,56)	0,00 (-0,01; 0,01)
Astenia	0/178 (0,0%)	1/176 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04)	-0,01 (-0,02; 0,01)
COVID-19	6/178 (3,4%)	2/176 (1,1%)	2,97 (0,61; 14,50)	0,02 (-0,01; 0,05)
Biegunka	2/178 (1,1%)	1/176 (0,6%)	1,98 (0,18; 21,61)	0,01 (-0,01; 0,02)
Nudności	0/178 (0,0%)	0/176 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,56)	0,00 (-0,01; 0,01)
Duszności	7/178 (3,9%)	2/176 (1,1%)	3,46 (0,73; 16,43)	0,03 (0,00; 0,06)
Nadciśnienie tętnicze	15/178 (8,4%)	8/176 (4,6%)	1,85 (0,81; 4,26)	0,04 (-0,01; 0,09)
Niedokrwistość	13/178 (7,3%)	12/176 (6,8%)	1,07 (0,50; 2,28)	0,00 (-0,05; 0,06)

W badaniu COMMANDS (Platzbecker 2023) oraz w uaktualnionej analizie (Della Porta 2024) wyróżniono również grupę zdarzeń niepożądanych, które określono jako zdarzenia o szczególnej istotności (ang. events of interest). W analizie interim zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obserwowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach w większości rozpatrywanych przypadków. Ogółem, ryzyko pojawienia się przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego o szczególnym znaczeniu było znamienne wyższe u osób poddanych leczeniu luspaterceptem – 51,7% vs 38,1%, RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,72), NNH = 8 (95% CI: 5; 30). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności, jedynie nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej u chorych stosujących luspatercept: 14,0% vs 7,4%, RR = 1,90 (95% CI: 1,01; 3,60), NNH = 16 (95% CI: 8; 390).. Wyniki analizy w dłuższym okresie obserwacji były zbliżone do wyników analizy przedstawionej w publikacji Platzbecker 2023 – w większości przypadków, nie obserwowano różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.5.2. AKL wnioskodawcy.

Ponadto w AKL wnioskodawcy przedstawiono również poszczególne zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności w tygodniach 1-24, poszczególne ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia oraz poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4, obserwowane w trakcie leczenia. Szczegóły również zamieszczono w rozdz. 5.5.2. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

❖ Badanie Real-World Mukherjee 2024

Do analizy wnioskodawcy włączono badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, Mukherjee 2024. Mukherjee 2024 to retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność LUS stosowanego w praktyce klinicznej w USA w populacji pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu MDS niższego ryzyka. Liczebność analizowanej podgrupy wynosiła 33 pacjentów (13,0% populacji ogólnej badania), 52% chorych stanowili mężczyźni, a średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia luspaterceptem wyniosła 70,1 lat.

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

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

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

❖ Porównanie pośrednie – luspatercept vs darbepoetyna

Ze względu na brak bezpośrednich badań porównujących luspatercept i darbepoetynę, przeprowadzono przegląd systematyczny w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie pośrednie. Ustalono, że jedynym badaniem bezpośrednim oceniającym luspatercept było badanie COMMANDS (porównanie z epoetyną), natomiast dla darbepoetyny uwzględniono badanie ARCADE (porównanie z placebo) oraz EPOANE3021 (porównanie epoetyny z placebo).

Zidentyfikowano również przegląd systematyczny Park 2019, który oceniał skuteczność czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w MDS o niskim ryzyku. Park 2019 uznał metaanalizę sieciową za niezasadną z powodu znacznych różnic między badaniami. Podobne ograniczenia wystąpiły w analizie przeprowadzonej przez wnioskodawcę, ponieważ:

- badanie COMMANDS uwzględniało pacjentów zależnych od przetoczeń, podczas gdy ARCADE i EPOANE3021 obejmowały również pacjentów niezależnych.
- w badaniu ARCADE brakowało danych dla podgrupy pacjentów wymagających transfuzji, co ograniczało możliwość przeprowadzenia porównań.

Ze względu na te różnice, zastosowano metodę Buchera, umożliwiającą oszacowanie względnej skuteczności luspaterceptu względem darbepoetyny przez wspólny komparator – epoetynę.

Najważniejsze wyniki

- Odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E) – porównanie metodą Buchera
 - Porównanie pośrednie luspaterceptu i darbepoetyny wskazało na brak istotnych statystycznie różnic (RB=0,29; 95% CI: 0,07–1,18), ale z uwagi na dużą heterogeniczność badań, nie można jednoznacznie wyciągnąć wniosków.
- Niezależność od transfuzji
 - W badaniu COMMANDS 52,4% pacjentów otrzymujących luspatercept nie wymagało przetoczeń w ciągu 6 miesięcy leczenia, w porównaniu do 75,2% pacjentów leczonych epoetyną.
 - W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej (Ak 2022) niezależność od transfuzji osiągnęło 38,8% pacjentów otrzymujących epoetynę i 61,3% otrzymujących darbepoetynę.
 - W badaniu Duong 2015 odsetek pacjentów uzyskujących niezależność od transfuzji wynosił 47% dla darbepoetyny i 33,6% dla epoetyny, co sugerowało możliwą przewagę darbepoetyny nad epoetyną.

- Bezpieczeństwo
 - Nie wykazano istotnych różnic w częstości działań niepożądanych między luspaterceptem a darbepoetyną.
 - Najczęściej występujące efekty uboczne stanowiły zmęczenie, duszność i nadciśnienie.

Wnioski

- Brak jednoznacznych danych pozwalających na wiarygodne porównanie skuteczności luspaterceptu i darbepoetyny.
- Jeśli przyjąć założenie o podobnej skuteczności epoetyny i darbepoetyny, luspatercept może być skuteczniejszy niż darbepoetyna, analogicznie do wyników badania COMMANDS dla epoetyny.
- Konieczne są dalsze badania bezpośrednie porównujące luspatercept i darbepoetynę, aby uzyskać jednoznaczne dowody kliniczne.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

❖ **Badanie PACE-MDS, luspatercept u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez obecności syderoblastów pierścieniowatych, badanie (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022)**

Informacje o leczeniu zbliżonej populacji (chorych RS- w populacji mieszanej pacjentów, obejmującej chorych po niepowodzeniu ESA) odnaleziono w badaniu PACE-MDS (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022) – wielośrodkowej, jednoramiennej próbie klinicznej II fazy oceniającej luspatercept wśród chorych z MDS o niższym ryzyku, obejmującej pacjentów RS+, RS-, chorych zależnych od przetoczeń oraz chorych niezależnych od przetoczeń. Autorzy publikacji Platzbecker 2022 przedstawili wyniki osobno dla podgrupy chorych RS-, ale nie wyróżnili dalszej podgrupy chorych zależnie od linii leczenia, co stanowi ograniczenie. Ogółem, w ocenie uwzględniono 108 chorych otrzymujących luspatercept w ramach fazy ustalania dawki oraz fazy poszerzonej oceny, 44 (40,7%) spośród tych chorych nie posiadało pierścieniowatych syderoblastów (podgrupa RS-), przy czym pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA stanowili 36,4% chorych z tej podgrupy (16/44), natomiast chorzy zależni od przetoczeń stanowili 65,9% tej grupy (13 chorych z LTB, oraz 16 z HTB).

Najważniejsze wyniki

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

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

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl (data ostatniej aktualizacji 09.10.2024)

Zgodnie z ChPL Reblozyl działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku leczenia MDS bardzo często ($\geq 1/10$) były:

- zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

Najważniejsze ostrzeżenia wg ChPL Reblozyl

Podwyższone ciśnienie krwi

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

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

URPL

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

FDA 2024

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

EMA 2024

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u $> 15/100$ pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Reblozyl wśród pacjentów z MDS były: zmęczenie, biegunka, nudności, osłabienie, zawroty głowy, obrzęk obwodowy oraz ból pleców. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi (serious) zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia układu moczowo-płciowego, duszności oraz ból pleców.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis)

Horyzont

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ).

Porównanie

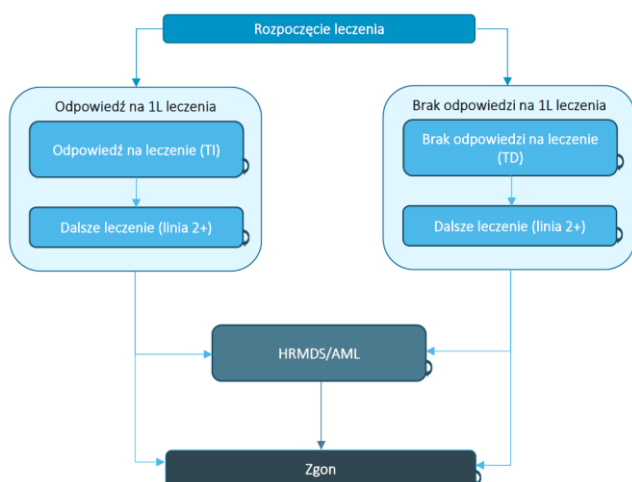
Subpopulacja pacjentów nieleczonych ESA – EPA

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

Struktura modelu

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę i dostosowany do warunków polskich. Model ma strukturę Markova. Zamodelowano 7 stanów zdrowia:

- odpowiedź na pierwszą linię leczenia definiowaną jako uzyskanie niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI), przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl,
- brak odpowiedzi na pierwszą linię leczenia (RBC-TD),
- druga linia leczenia pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia,
- druga linia leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia,
- progresja choroby do zespołów mielodysplastycznych o wysokim ryzyku (HrMDS),
- progresja choroby do ostrej białaczki szpikowej (AML),
- zgon pacjenta.



Rysunek 2. Struktura modelu ekonomicznego [AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Modelowanie efektywności klinicznej w subpopulacji nieleczonej ESA oparto o wyniki badania COMMANDS. Wykorzystano punkty końcowe:

- niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI) utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1–24,
- czas do zakończenia leczenia (TTD), rozumiany jako czas od rozpoczęcia leczenia do jego przerwania z jakiegokolwiek powodu,
- czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji do momentu zgonu, niezależnie od przyczyny jego nastąpienia,
- przeżycie całkowite pacjentów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie w kolejnych liniach leczenia, oraz śmiertelność związaną z zaostrzeniami choroby przyjęto na podstawie wyników badania MEDALIST.

Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie dla darbepoetyny alfa zostało uznane przez wnioskodawcę za niewystarczającej wiarygodności, w związku z czym jego wyniki nie zostały wykorzystane do modelowania skuteczności luspaterceptu względem darbepoetyny alfa. Efektywność kliniczną DAR przyjęto jako tożsamą z EPA

Uwzględnione koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zaostrzeń choroby,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach badania COMMANDS zbierane dane kwestionariuszowe od pacjentów otrzymujących leczenie luspaterceptem oraz epoetyną alfa. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który nie jest preferowaną formą pomiaru użyteczności u pacjentów w rozważanym wskazaniu. W związku z powyższym dane uzyskane w trakcie prowadzenia badania COMMANDS zmapowano wykorzystując algorytm przedstawiony w publikacji Maunier 2022 na użyteczności odpowiadające kwestionariuszowi EQ-5D-5L wg taryfy holenderskiej.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym koszty dyskutowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Subpopulacja chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA)

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej. Subpopulacja nieleczona ESA

Parametr	LUS	EPA	DAR
Efekt [QALY]	4,21	3,32	3,32
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,90	0,90
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]	1 386 967	538 255	488 257
Koszt inkrementalny [zł]	-	848 712	898 710
ICUR [zł/QALY]	-	944 992	1 001 307
Z RSS			
Koszt leczenia [zł]		538 255	488 257
Koszt inkrementalny [zł]	-		
ICUR [zł/QALY]	-		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie luspaterceptu w miejsce:

- epoetyny alfa – jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariantcie bez RSS wyniósł 944 992 zł/QALY. W wariantcie z RSS ICUR wyniósł [REDACTED] zł/QALY.
- darbapoetyny alfa – jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariantcie bez RSS wyniósł 1 001 307 zł/QALY. W wariantcie z RSS ICUR wyniósł [REDACTED] zł/QALY.

Subpopulacja chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Nie przedstawiono oszacowań efektywności kosztowej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Subpopulacja chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA)

Poniżej przedstawiono oszacowaną przez wnioskodawcę wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla wartości ICUR z analizy podstawowej.

Ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy progowej

Porównanie	Progowa cena zbytu netto
Reblozyl, 1 fiol a 25 mg	
LUS vs EPA	[REDACTED]
LUS vs DAR	[REDACTED]
Reblozyl, 1 fiol a 75 mg	
LUS vs EPA	[REDACTED]
LUS vs DAR	[REDACTED]

⁶ 217 641 zł/QALY – zgodnie z aktualnym komunikatem Prezesa GUS (GUS 2024)

Zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (odnaleziono badanie RCT - COMMANDS, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Subpopulacja chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA)

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości (w wariacie uwzględniającym RSS) prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez luspatercept wynosi 6% w porównaniu z epoetyną alfa oraz 0% w porównaniu z darbopoetyną alfa.



Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS [AE wnioskodawcy]

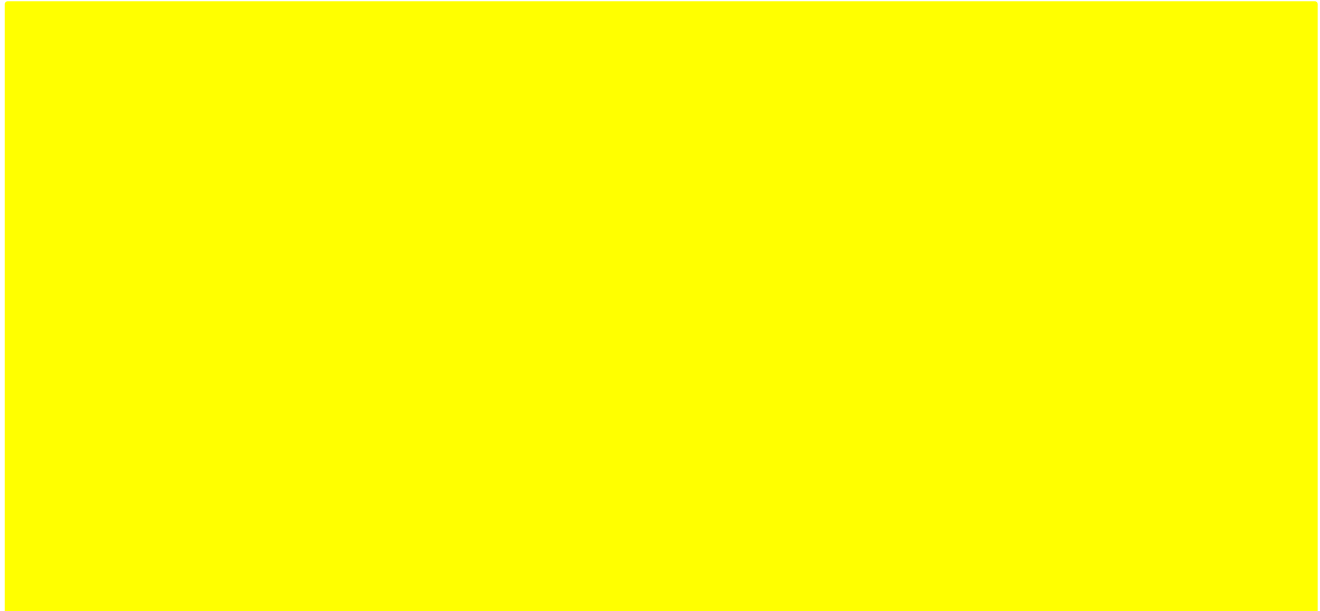


Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS [AE wnioskodawcy]

Deterministyczna analiza wrażliwości

LUS vs EPA

Największą zmienność wyników uzyskano w scenariuszu zakładającym zmiany dyskontowania efektów (zmiana o 27,8% w wariancie minimalnym i 23,3% w wariancie maksymalnym), zmianę dyskontowania kosztów (od -4,3% do 30,0%) oraz przy testowaniu alternatywnego odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu luspaterceptu (od -7,7% do 43,2%).



Rysunek 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. LUS vs. EPA. Wariant z RSS [AE wnioskodawcy]

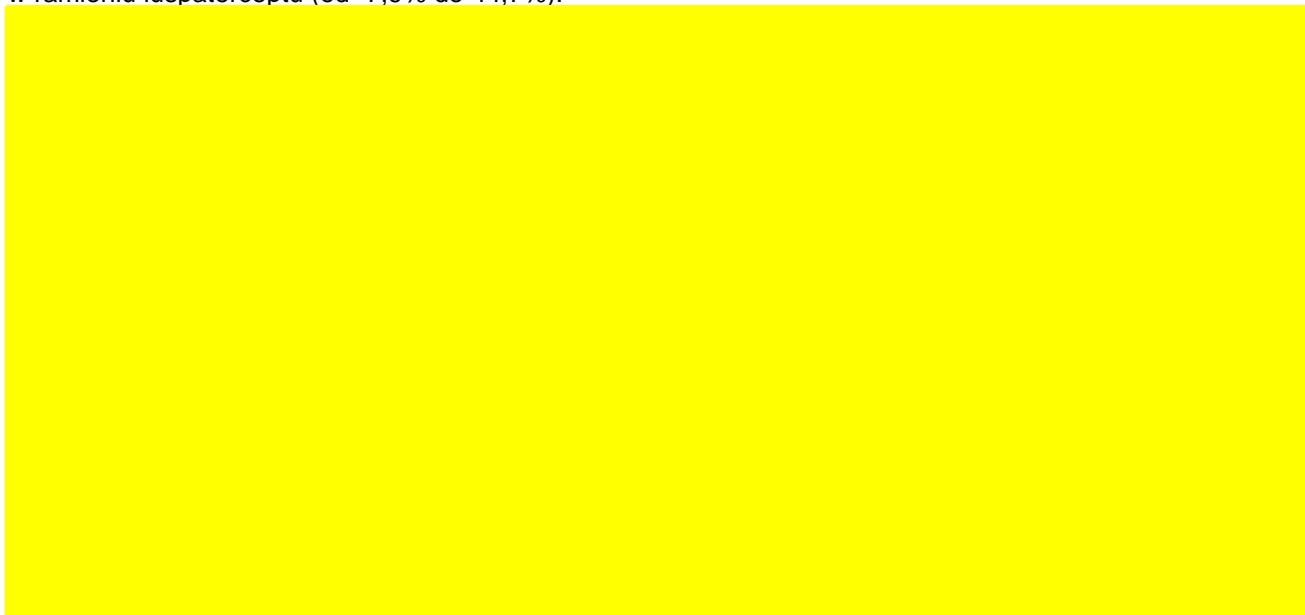
Największą zmianę wskaźnika ICUR odnotowano w wariancie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 35%), z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów, gdzie obniżenie wyniku wyniosło 16%.



Rysunek 6. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości. LUS vs. EPA. Wariant z RSS [AE wnioskodawcy]

LUS vs DAR

Największą zmianę wyniku uzyskano w wariantach zakładających zmianę dyskontowania efektów (między -27,8% a 23,3%) oraz przy zmianie odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu luspaterceptu (od -7,9% do 44,7%).



Rysunek 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. LUS vs. DAR. Wariant z RSS [AE wnioskodawcy]

Największą zmianę wskaźnika ICUR odnotowano w wariacie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 38%), z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów MDS RS+, gdzie obniżenie wyniku wyniosło 18%.



Rysunek 8. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości. LUS vs. DAR. Wariant z RSS [AE wnioskodawcy]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utozsamianego z horyzontem dożywotnim.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną, scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wnioskodawca wyodrębnił z populacji wnioskowanej dwie subpopulacje:

1. chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz
2. 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)

W dostarczonym modelu ekonomicznym nie zostały przeprowadzone oszacowania efektywności kosztowej luspaterceptu w drugiej populacji tj. u chorych uprzednio leczonych w stosunku do technologii alternatywnej (najlepszego leczenia wspomagającego).

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4, AE wnioskodawcy)

- *Analiza ekonomiczna została oparta o wyniki badania RCT III fazy COMMANDS, w ramach którego porównywano head-to-head leczenie niedokrwistości luspaterceptem oraz epoetyną alfa. W równoległej przeprowadzonej analizie klinicznej ALK Reblozyl 2024 wykazano brak możliwości wykonania porównania pośredniego dla darbepoetyny alfa, w związku z czym przyjęto, że skuteczność jak i bezpieczeństwo darbepoetyny alfa jest identyczne jak w ramieniu epoetyny alfa. (...)*
- *„U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim może dojść do progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim lub bardzo wysokim. W analizie podstawowej zarówno dla pierwszej linii leczenia niedokrwistości jak i dalszego leczenia przyjęto prawdopodobieństwo na podstawie badania COMMANDS, w którym pacjenci byli obserwowani przez cały okres trwania terapii, natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie przerywano terapię oraz poddawano ich dalszej obserwacji. Brak różnicowania prawdopodobieństwa wystąpienia obu zdarzeń ze względu na linię leczenia może powodować zawyżenie liczby zdarzeń występujących w trakcie pierwszej linii leczenia oraz zaniżać liczbę zdarzeń w trakcie dalszych linii leczenia,*

jednakże wyniki badania przedstawiają wartości odnoszące się zarówno do populacji pacjentów leczonych w trakcie pierwszej linii leczenia jak i kolejnych linii, w związku z czym przyjęte prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń AML i HrMDS dotyczą wszystkich uwzględnionych w analizie linii terapii.”

- *„W analizie ekonomicznej roczne częstości wykonywania przetoczeń krwinek czerwonych przyjęto na podstawie badania MEDALIST będącego badaniem rejestracyjnym dla luspaterceptu we wskazaniu leczenia pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny na podstawie IPSS-R, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów ($\geq 15\%$), którzy otrzymali wcześniejsze leczenie ESA z niedostateczną odpowiedzią, nie spełniali kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znikome prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci stężenia erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego >200 U/l) lub wykazywali nietolerancję na leczenie ESA, w związku z czym przyjęte wartości nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej populacji. Należy jednak zaznaczyć, że analiza dotyczy stosowania luspaterceptu u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, które obejmuje również pacjentów odpowiadających populacji włączonej do badania MEDALIST.*

5.3.1. Ocena danych wejściowych do modelu

Parametry skuteczności darbapoetyny alfa w modelu przyjęto jako tożsame z parametrami epoetyny alfa. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie uznano za niewystarczająco wiarygodne, aby wyciągać wnioski dotyczące skuteczności wnioskowanej interwencji w odniesieniu do darbapoetyny alfa. W analizie klinicznej nie dostarczono dowodów potwierdzających równorzędność terapeutyczną darbapoetyny alfa i epoetyny alfa. Kierunek i skala niepewności nie są możliwe do oszacowania. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (rozdział 3.3. AWA) darbapoetyna alfa jest wyraźnie częściej stosowana w analizowanej populacji.

5.3.2. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu polegającej na: testowaniu z użyciem wartości skrajnych, testowaniu powtarzalności wyników oraz analizie kodu (formuł wprowadzonych do arkusza kalkulacyjnego). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 13.4 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona przez Analityków Agencji nie wykazała błędów w modelu.

Nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników modelowania.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz efektywności kosztowej luspaterceptu we wnioskowanej populacji które mogły by zostać wykorzystane do przeprowadzenia walidacji konwergencji modelu.

5.3.3. Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Horyzont czasowy

2-letni

Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

Model

Model zaimplementowano z wykorzystaniem MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Szacunki populacji docelowej oparto o dane epidemiologiczne dot. zapadalności i chorobowości na zespoły mielodysplastyczne w populacji.

Tabela 31. Oszacowania populacji docelowej analizy wpływu na budżet.

Parametr	Rok 1		Rok 2		Źródło
	MDS RS+	MDS RS-	MDS RS+	MDS RS-	
Liczba ludności w Polsce	37,2 mln		37,1 mln		Ekstrapolacja danych GUS 2023, GUS 2023a i GUS 2024
Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne	3,8/100 tys. osób				Budziszewska 2017
Liczba nowych pacjentów z MDS	1 414		1 410		
Odsetek pacjentów z MDS RS+/RS-	22,8%	77,2%	22,8%	77,2%	Papaemmanuil 2013
Liczba pacjentów z MDS RS+/RS-	322	1 092	321	1 089	
Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz	44,1%	43,4%	44,1%	43,4%	Mądry 2015
Pacjenci zależni od przetoczeń KKCz	142	474	142	473	
Odsetek pacjentów z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim	■	■	■	■	Mądry 2015
Liczba pacjentów z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim	■	■	■	■	

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty porównywanych interwencji (LUS, EPA, DAR, BSC),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zaostrzeń choroby (HrMDS, AML),
- koszty przetoczeń KKCz i terapii ICT,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Udziały w rynku

Tabela 32. Udziały w scenariuszu nowym

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
MDS RS+ ESA-naive				
LUS				
EPA				
DAR				
MDS RS- ESA-naive				
LUS				
EPA				
DAR				
MDS RS+ nonESA-naive				
LUS				
BSC				
MDS RS- nonESA-naive				
LUS				
BSC				

MDS RS+ ESA-naive – chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- ESA-naive – chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS+ nonESA-naive – chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- nonESA-naive – chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok (min – max)	II rok (min- max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	MDS RS+		
	MDS RS-		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	22 221 346	27 519 700		
Koszty pozostałe	269 230 737	272 754 802	269 230 737	272 754 802
Koszty sumaryczne	291 452 083	300 274 502		
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	57 084 063	140 919 872		
Koszty pozostałe	269 257 741	254 469 575	269 257 741	254 469 575

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	326 341 804	395 389 446		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	34 862 717	113 400 172		
Koszty pozostałe	27 004	-18 285 227	27 004	-18 285 227
Koszty sumaryczne	34 889 721	95 114 945		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na subpopulacje: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Scenariusz istniejący				
1 linia leczenia	99 567 335	104 586 104		
2 linia leczenia RS-	134 332 296	122 106 319		
Scenariusz nowy				
1 linia leczenia	129 197 420	185 763 400		
2 linia leczenia RS-	139 689 844	141 145 566		
Koszty inkrementalne				
1 linia leczenia	29 630 085	81 177 296		
2 linia leczenia RS-	5 357 548	19 039 247		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	=

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Udziały luspaterceptu w scenariuszu nowym dla pierwszej linii leczenia podgrupie MDS RS+ przyjęto arbitralnie na poziomie 70-80% w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego, z kolei w podgrupie MDS RS- zarówno w pierwszej jak i dalszych liniach leczenia udziały LUS przyjęto na poziomie 30-35% rocznie. Wysokie udziały dla pierwszej linii leczenia pacjentów z obecnością syderoblastów przyjęto na podstawie prognoz udziałów w BIA Reblozyl 2021, gdzie założono ostateczne udziały dla luspaterceptu w wysokości 80%. W przypadku pacjentów w podgrupie pacjentów bez obecności syderoblastów, niższe udziały w porównaniu z podgrupą pacjentów z obecnością syderoblastów wynikają z mniejszej skuteczności stosowania luspaterceptu w podgrupie MDS RS- (zob. AKL Reblozyl 2024) oraz braku bezpośrednich dowodów o skuteczności leczenia luspaterceptem 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). Należy jednak zaznaczyć, że prognozowane udziały zostały przedstawione w ramach badania ankietowego polskim ekspertom klinicznym, którzy zaakceptowali powyższe wartości.*
- *Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem w podgrupie MDS RS- oszacowano na podstawie oszacowanej chorobowości w Polsce, pomniejszonej o nowych pacjentów leczonych luspaterceptem w trakcie pierwszej linii leczenia, natomiast w podgrupie MDS RS+ przyjęto, że pacjenci rozpoczynający kolejną linię leczenia będą przechodzili bezpośrednio z pierwszej linii leczenia niedokrwistości z powodu zespołów mielodysplastycznych. Liczba pacjentów uwzględnionych w dalszych liniach leczenia bezpośrednio zależy od udziałów poszczególnych terapii w pierwszej linii leczenia niedokrwistości oraz oszacowania populacji docelowej leczonej w trakcie pierwszej linii leczenia, co może wpływać na niepewność oszacowania. Należy mieć jednak na uwadze, że zarówno udziały jak i oszacowanie populacji docelowej wykonano w oparciu o wstępne oszacowanie populacji przedstawione polskim ekspertom klinicznym, którzy zaakceptowali podstawowe założenia przyjęte w obliczeniach.*
- *W badaniu COMMANDS oraz MEDALIST nie były dostępne dane umożliwiające bezpośrednią estymację czasu leczenia i czasu przeżycia całkowitego pacjentów bez obecności syderoblastów. Z tego względu dane dla pierwszej linii leczenia MDS RS- obliczono na podstawie dostępnych danych dla populacji ITT oraz MDS RS+ ważąc je liczbami pacjentów w danej populacji w badaniu COMMANDS. W badaniu klinicznym dla luspaterceptu spośród 363 pacjentów, u 100 stwierdzono brak obecności syderoblastów, w związku z czym przyjęta metoda obliczeń w prawidłowy sposób oddaje wyniki dla podgrupy pacjentów MDS RS-. W przypadku obliczeń dla drugiej linii leczenia przyjęto założenie, że początkowa odpowiedź na leczenie zarówno u pacjentów z obecnością syderoblastów jak i z brakiem obecności syderoblastów jest jednakowa, natomiast prawdopodobieństwo zgonu pacjenta przyjęto analogicznie jak w ramieniu BSC, dla którego przyjęto krzywe parametryczne jak w modelu elektro-nicznym zaadaptowanym do polskich warunków na potrzeby równoległej przeprowadzonej analizy ekonomicznej AE Reblozyl 2024. Przyjętą krzywą estymowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania MEDALIST, do których wspólnie dopasowano model parametryczny Weibulla, w związku z czym wykorzystana w analizie wpływu na budżet krzywa OS uwzględnia zarówno efektywność kliniczną luspaterceptu jak i BSC.*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Warianty skrajne

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	22 221 346	27 519 700		
Koszty pozostałe	270 638 138	281 751 648	270 638 138	281 751 648
Koszty sumaryczne	292 859 484	309 271 348		
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	40 975 281	90 117 504		
Koszty pozostałe	275 229 036	269 223 185	275 229 036	269 223 185
Koszty sumaryczne	316 204 317	359 340 689		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	18 753 936	62 597 804		
Koszty pozostałe	4 590 897	-12 528 463	4 590 897	-12 528 463
Koszty sumaryczne	23 344 833	50 069 342		
Wariant maksymalny				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	22 221 346	27 519 700		
Koszty pozostałe	269 230 737	271 702 539	269 230 737	271 702 539
Koszty sumaryczne	291 452 083	299 222 239		
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	63 558 126	163 880 016		
Koszty pozostałe	266 743 977	250 659 708	266 743 977	250 659 708
Koszty sumaryczne	330 302 103	414 539 723		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	41 336 780	136 360 316		
Koszty pozostałe	-2 486 760	-21 042 831	-2 486 760	-21 042 831
Koszty sumaryczne	38 850 020	115 317 485		

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych w podziale na subpopulacje: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Scenariusz istniejący				
1 linia leczenia	99 567 335	104 586 104		
2 linia leczenia RS-	135 739 697	131 103 165		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
1 linia leczenia	121 245 972	151 538 544		
2 linia leczenia RS-	137 489 818	138 580 876		
Koszty inkrementalne				
1 linia leczenia	21 678 637	46 952 440		
2 linia leczenia RS-	1 750 121	7 477 711		
Wariant maksymalny				
Scenariusz istniejący				
1 linia leczenia	99 567 335	104 586 104		
2 linia leczenia RS-	134 332 296	121 054 056		
Scenariusz nowy				
1 linia leczenia	130 893 117	203 056 561		
2 linia leczenia RS-	139 689 844	142 177 818		
Koszty inkrementalne				
1 linia leczenia	31 325 782	98 470 457		
2 linia leczenia RS-	5 357 548	21 123 762		

Analiza scenariuszy

Największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano w scenariuszu testującym zmianę masy ciała pacjentów o 10% (obniżenie wyniku inkrementalnego o 10,0% w roku 1 oraz 18,0% w roku 2) oraz przy nieuwzględnieniu korekty połowy cyklu, gdzie wynik inkrementalny uległ obniżeniu w dwóch latach kolejno o 5,3% i 8,3%. Największy wzrost wydatków odnotowano przy zmianie źródła danych o zapadalności.



Rysunek 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS [BIA wnioskodawcy]

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Reblozyl 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych *reblozyl* oraz *luspatercept*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument wydany przez niemiecką Agencję HTA, która nie rekomenduje luspaterceptu we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na brak korzyści z zastosowania leku w ocenianych populacjach pacjentów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Reblozyl

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2024	<p>Leczenie niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim:</p> <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. 	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>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.</p>

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystosowano zapytanie do ekspertów klinicznych o uwagi do programu lekowego B.142: „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”. Nie zgłoszono żadnych uwag.

Analicy Agencji również nie zgłaszają uwag do programu lekowego.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku Reblozyl ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Refundowane wskazania	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	MDS 2L & 1L, BT TD, BT NTD	■
Belgia	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Bulgaria	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Chorwacja	-	-	■
Cypr	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Czechy	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Dania	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Estonia	-	-	■
Finlandia	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Francja	TAK	MDS 2L	■
Grecja	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Hiszpania	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Holandia	TAK	MDS 2L & 1L, BT TD, BT NTD	■
Irlandia	-	-	■
Islandia	-	-	■
Liechtenstein	-	-	■
Litwa	-	-	■
Luksemburg	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Łotwa	-	-	■
Malta	-	-	■
Niemcy	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Norwegia	TAK	MDS 2L, BT TD, BT NTD	■
Portugalia	-	-	■
Rumunia	-	-	■
Słowacja	-	-	■
Słowenia	TAK	MDS 2L, BT TD	■
Szwajcaria	-	-	■
Szwecja	-	-	■
Węgry	-	-	■
Włochy	TAK	MDS 2L, BT TD	■

Skróty: MDS 1L – pierwsza linia leczenia nowotworów (zespołów) mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes); MDS 2L – druga linia leczenia nowotworów (zespołów) mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes); BT TD – niedokrwistość związana z β -talasemią zależną od transfuzji; BT NTD – niedokrwistość związana z β -talasemią niezależną od transfuzji;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ryblozyl jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), z czego w jedynie w Austrii i Holandii finansowany jest we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.12.2024 znak PLR.4500.3616.2024.21.PRU, PLR.4500.3617.2024.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.12.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Reblozyl, Luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol proszku, kod GTIN: 07640133688244,
- Reblozyl, Luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688251,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2025, znak OT.423.1.79.2024.3.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.03.2025 r.

Problem zdrowotny

Nowotwory mielodysplastyczne (MDS) to grupa chorób nowotworowych szpiku kostnego, charakteryzujących się nieprawidłową produkcją komórek krwi. Prowadzi to do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii, co zwiększa ryzyko infekcji, krwawień i osłabienia organizmu. MDS mogą przekształcić się w ostrą białaczkę szpikową (AML). Choroba częściej występuje u osób starszych i może mieć różne przyczyny, w tym ekspozycję na czynniki toksyczne lub wcześniejsze leczenie onkologiczne.

Alternatywne technologie medyczne

W krajowych wytycznych PALG 2021 jako terapię I linii u pacjentów z objawową cytopenią i niedokrwistością (Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l) rekomenduje się ESA – erytropoetynę alfa lub darbopoetynę, z/bez G-CSF. Przy EPO ≥500 U/l konieczna jest ocena histologiczna:

- w przypadku MDS-RS i RBC-TD zaleca się luspatercept,
- w przypadku del(5q) i RBC-TD – lenalidomid,
- u pacjentów bez del(5q) i nie MDS-RS rozważa się kwalifikację do allo-HSCT, niezależnie od konieczności przetoczeń.

Jeśli Hb ≥10 g/dl, również zaleca się kwalifikację do allo-HSCT. Starsze wytyczne (PTOK 2020) rekomendowały rozpoczęcie terapii od ESA, a u pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów – kombinację ESA i G-CSF.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2025, wybór leczenia I linii zależy od obecności del(5q) i innych nieprawidłowości cytogenetycznych.

- Przy del(5q) ± 1 dodatkowej nieprawidłowości cytogenetycznej (z wyjątkiem aberracji chromosomu 7):
 - IPSS niski/pośredni-1, EPO ≤500 mU/ml – preferowany lenalidomid, alternatywnie ESA.
 - EPO >500 mU/ml – zalecany wyłącznie lenalidomid.
- Bez del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych:
 - RS ≥15% (lub RS ≥5% z mutacją SF3B1) – preferowany luspatercept.
 - RS <15% (lub RS <5% z mutacją SF3B1), EPO ≤500 mU/ml – preferowane ESA, luspatercept jako alternatywa.
 - RS <15% (lub RS <5% z mutacją SF3B1), EPO >500 mU/ml – leczenie zależy od przewidywanej odpowiedzi na terapię immunosupresyjną:
 - przy wysokim prawdopodobieństwie – ATG z cyklosporyną A z/bez eltrombopagu,
 - przy niższym – udział w badaniach klinicznych, azacytydyna, decytabina (w tym doustna z cedazurydyną) lub lenalidomid.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie COMMANDS

Do analizy wnioskodawcy włączono ostatecznie jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające luspatercept vs epoetyna alfa w populacji chorych nieleczonych ESA – próbę COMMANDS (przedstawione w publikacjach Platzbecker 2023 oraz Della Porta 2024, dodatkowe wyniki odnaleziono w opracowaniu EPAR 2024), które oceniało zastosowanie luspaterceptu vs epoetyna alfa u pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wg IPSS-R, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA). Ponadto włączono jedno badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Mukherjee 2024). Dodatkowo, uwzględniono również badanie PACE-MDS, w ramach którego można było wyróżnić wyniki dla pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (RS-), a także szereg badań (6 publikacji), które rozpatrywano w kierunku możliwości przeprowadzenia porównania luspaterceptu z darbepoetyną.

Niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI)

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

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

Odpowiedź czerwonokrwiowa na leczenie (HI-E)

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

Obciążenie przetoczeniami

W ramach analizy interim, obserwowano istotnie mniejsze obciążenie przetoczeniami w grupie LUS, w porównaniu do grupy EPO: średnia liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek odpowiednio w tych grupach wynosiła 3,90 (SD: 6,00) oraz 5,40 (SD: 6,50): MD = -1,50 (95% CI: -2,91; -0,09). Uaktualniona analiza prezentowana w publikacji Della Porta 2024 przyniosła podobne rezultaty: MD = -1,40 (95% CI: -2,66; -0,14). W ramach analizy w podgrupach obserwowano podobny trend, co w głównej analizie – pacjenci otrzymujący luspatercept częściej uzyskiwali zmniejszenie zapotrzebowania na jednostki pakietów krwinek w ramach przetoczeń o przynajmniej 50%, zarówno w ciągu 12 tygodni, jak również w ciągu 24 tygodni leczenia (wyjątek stanowiły mało liczne podgrupy, jak RS-).

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

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na pakiety przetoczeń o przynajmniej 50% był wyższy wśród pacjentów w grupie LUS w porównaniu do EPO, zarówno w ciągu ≥ 12 tygodni (81,6% vs 65,6%), jak i w ciągu 24 tygodni obserwacji (74,2% vs 47,4%) – obserwowane różnice w obu przypadkach były znamienne statystycznie, odpowiednio RD = 14,5 (95% CI: 4,9; 24,2) oraz RD = 25,4 (95% CI: 15,1; 35,8). Wyniki

potwierdzono również w uaktualnionej analizie raportowanej w publikacji Della Porta 2024: 15,3 (95% CI: 6,8; 23,8) oraz RD = 20,9 (95% CI: 11,5; 30,2).

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

Średnia zmiana stężenia hemoglobiny

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

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

Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową

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

Przeżycie całkowite

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

Ocena jakości życia

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

W przypadku oceny kwestionariuszem FACT-An nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami po 49 tygodniach leczenia – różnica średnich zmian wyniku podskali oceniającej niedokrwistość wynosiła -1,12 (95% CI: -5,16; 2,92), natomiast dla podskali oceniającej objawy zmęczenia -0,66

(95% CI: -3,79; 2,47). W przypadku oceny niedokrwistości, w obu grupach nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wyniku, natomiast w ocenie zmęczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w grupie epoetyny, w tygodniu 4 oraz 40.

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

Badanie retrospektywne Mukherjee 2024 (RWD)

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

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

Badanie PACE-MDS

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

Porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących luspatercept i darbepoetynę, przeprowadzono przegląd systematyczny w celu wykonania porównania pośredniego. Jedynym badaniem bezpośrednim dla luspaterceptu było COMMANDS (vs. epoetyna), natomiast dla darbepoetyny uwzględniono ARCADE (vs. placebo) oraz EPOANE3021 (epoetyna vs. placebo). Przegląd Park 2019 wykazał duże różnice między badaniami ESA, co uniemożliwiło metaanalizę sieciową. Podobne ograniczenia dotyczyły niniejszej analizy – badanie COMMANDS obejmowało pacjentów zależnych od przetoczeń, podczas gdy ARCADE i EPOANE3021 także pacjentów niezależnych. Brak danych o transfuzjach w ARCADE dodatkowo utrudniał porównanie. W związku z tym zastosowano metodę Buchera, oszacowując względną skuteczność względem epoetyny.

Pośrednie porównanie luspaterceptu i darbepoetyny nie wykazało istotnych statystycznie różnic (RB=0,29; 95% CI: 0,07;1,18), lecz heterogeniczność badań ogranicza pewność wniosków. W COMMANDS 52,4% pacjentów na luspaterceptcie uzyskało niezależność od transfuzji w ciągu 6 miesięcy, wobec 75,2% przyjmujących epoetynę.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie COMMANDS

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

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

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

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

W ramach publikacji Della Porta 2024 przedstawiono uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa (w ramach głównej analizy badania), z datą odcięcia we wrześniu 2023 roku (około 1 roku po ocenie bezpieczeństwa prezentowanej w ramach analizy interim). Wyniki tej analizy były bardzo zbliżone do wyników analizy interim i nie zmieniały wnioskowania odnośnie bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W porównaniu do analizy interim, gdzie jedynym zdarzeniem niepożądanym z istotnym zwiększeniem ryzyka jego wystąpienia po zastosowaniu luspaterceptu było zmęczenie, w uaktualnionej analizie obserwowano dodatkowo (oprócz istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zmęczenia) po stronie luspaterceptu istotnie częściej nadciśnienie tętnicze, 15,9% vs 8,9%, RR = 1,78 (95% CI: 1,00; 3,17), NNH = 15 (95% CI: 8; 431) oraz duszność: 15,4% vs 8,4%, RR = 1,84 (95% CI: 1,02; 3,32), NNH = 15 (95% CI: 8; 267). W ramach uaktualnionej analizy dodatkowo odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w 3 lub 4 stopniu nasilenia (raportowanego jako zdarzenie o szczególnej istotności -w tym przypadku termin „nadciśnienie tętnicze” obejmował również dodatkowe schorzenia) po stronie luspaterceptu: RR = 2,29 (1,08; 4,87), NNH = 16 (95% CI: 9; 115).

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Subpopulacja chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie luspaterceptu w miejsce:

- epoetyny alfa – jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariacie bez RSS wyniósł 944 992 zł/QALY. W wariacie z RSS ICUR wyniósł [REDACTED] zł/QALY.
- darbapoetyny alfa – jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariacie bez RSS wyniósł 1 001 307 zł/QALY. W wariacie z RSS ICUR wyniósł [REDACTED] zł/QALY.

Należy mieć na uwadze że powyższe oszacowania efektywności kosztowej obliczono przyjmując tożsamą efektywność kliniczną epoetyny alfa oraz darbapoetyny alfa, co nie zostało podparte dowodami naukowymi.

Zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu wynosi:

- 1 fiol a 25 mg
 - w porównaniu z epoetyną alfa - [REDACTED] zł;
 - W porównaniu z darbapoetyną alfa - [REDACTED] zł
- 1 fiol a 75 mg
 - w porównaniu z epoetyną alfa - [REDACTED] zł
 - w porównaniu z darbapoetyną alfa - [REDACTED] zł

Subpopulacja chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań efektywności kosztowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa leczona wnioskowaną interwencją wyniesie [REDACTED]

Refundacja wnioskowanej interwencji wiązać będzie się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio:

- W wariantcie bez RSS: 34,890 mln zł (od 23,345 mln zł do 38,850 mln zł) w pierwszym oraz 95,115 mln zł (od 50,069 mln zł do 115,317 mln zł) w drugim roku refundacji;
- W wariantcie z RSS: [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument wydany przez niemiecką Agencję HTA z 2024 roku, która nie rekomenduje luspaterceptu we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na brak korzyści z zastosowania leku w ocenianych populacjach pacjentów.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Ostateczny wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Uwaga	Uzupełniono / nie uzupełniono	Komentarz
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	Nie uzupełniono.	W populacji pacjentów uprzednio leczonych ESA lub którzy nie kwalifikują się leczenia wnioskodawca wskazał jako terapię alternatywną BSC. W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji względem BSC. Oszacowania efektywności kosztowej nie zostały dostarczone w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych.
W ramach analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.	Nie uzupełniono	W opinii Analityków Agencji technologią alternatywną dla wnioskowanej poza przyjętymi przez wnioskodawcę jest lenalidomid (szczegóły poruszono w rozdziale Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę). W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca nie przedstawił porównań z lenalidomidem.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Della Porta 2024** Della Porta, M. G., Garcia-Manero, G., Santini, V., Zeidan, A. M., Komrokji, R. S., Shortt, J., Valcárcel, D., Jonasova, A., Dimicoli-Salazar, S., Tiong, I. S., Lin, C. C., Li, J., Zhang, J., Pilot, R., Kreitz, S., Pozharskaya, V., Keeperman, K. L., Rose, S., Prebet, T., Lai, Y., ... Platzbecker, U. (2024). Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet. Haematology*, 11(9), e646–e658. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00203-5)
- Komrokji 2023** Komrokji, R. S., Platzbecker, U., Della Porta, M., Santini, V., Garcia-Manero, G., Li, J., ... & Shortt, J. (2023). MDS-234 Reduction of Transfusion Burden (TB), Hemoglobin Increase, and Dose Titration in the COMMANDS Study of Luspatercept Versus Epoetin Alfa (EA) in Erythropoietin-Stimulating Agent (ESA)-Naive Patients With Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 23, S358-S359.
- Mukherjee 2024** Mukherjee, S., Brown-Bickerstaff, C., Falkenstein, A., Makinde, A. Y., Bland, E., Laney, J., Garretson, M., Huggar, D., & McBride, A. (2024). Treatment patterns and outcomes with luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective US cohort analysis. *HemaSphere*, 8(1), e38. <https://doi.org/10.1002/hem3.38>
- Platzbecker 2017** Platzbecker, U., Germing, U., Götze, K. S., Kiewe, P., Mayer, K., Chromik, J., Radsak, M., Wolff, T., Zhang, X., Laadem, A., Sherman, M. L., Attie, K. M., & Giagounidis, A. (2017). Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *The Lancet. Oncology*, 18(10), 1338–1347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30615-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30615-0)
- Platzbecker 2022** Platzbecker, U., Götze, K. S., Kiewe, P., Germing, U., Mayer, K., Radsak, M., Wolff, T., Chromik, J., Sockel, K., Oelschlägel, U., Haase, D., Illmer, T., Al-Ali, H. K., Silling, G., Reynolds, J. G., Zhang, X., Attie, K. M., Shetty, J. K., & Giagounidis, A. (2022). Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(33), 3800–3807. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02476>
- Platzbecker 2023** Platzbecker, U., Della Porta, M. G., Santini, V., Zeidan, A. M., Komrokji, R. S., Shortt, J., Valcarcel, D., Jonasova, A., Dimicoli-Salazar, S., Tiong, I. S., Lin, C. C., Li, J., Zhang, J., Giuseppi, A. C., Kreitz, S., Pozharskaya, V., Keeperman, K. L., Rose, S., Shetty, J. K., Hayati, S., ... Garcia-Manero, G. (2023). Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 402(10399), 373–385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- IQWiG 2024** Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten); https://www.iqwig.de/download/a24-50_luspatercept_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf (dostęp 21.02.2025)
- NCCN 2025** Wytuczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w nowotworach mielodysplastycznych, wersja 2.2025; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (dostęp 21.02.2025)
- PALG 2022** Mądry, K., Budziszewska, B. K., Lis, K., Drozd-Sokołowska, J., Poglódek, B., Machowicz, R., ... & Dwilewicz-Trojaczek, J. (2022). Treatment recommendations developed by MDS experts of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) for management of myelodysplastic syndromes (MDSs) and other MDS-related conditions in Poland for 2021. *Acta Haematologica Polonica*, 53(2), 75-93.

Pozostałe publikacje

- FDA 2024** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761136s010lbl.pdf (dostęp 14.02.2025)
- EMA 2024** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl> (dostęp 14.02.2025)

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza Ekonomiczna, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED].
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED].
- Zał. 3. Analiza problemu decyzyjnego, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED].
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika, Reblozyl® (luspatercept), u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wersja 1.0 Kraków 2024. [REDACTED].