



## Rekomendacja nr 36/2025

z dnia 26 marca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Reblozyl (luspatercept)**

**w programie lekowym B.142. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl, luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w programie lekowym „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualnie luspatercept jest dostępny w programie lekowym B.142. „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 w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS z syderoblastami pierścieniowatymi (RS+), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ocena dotyczy rozszerzenia wskazań dla luspaterceptu w programie lekowym B.142. o populację pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (RS-).

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z MDS o niższym ryzyku zalecają luspatercept, jednak tylko najnowsze zalecenia NCCN 2025 dopuszczają jego stosowanie w pierwszej linii leczenia. W terapii I linii, według PALG 2021, u pacjentów z objawową niedokrwistością preferowane są ESA (erytropoetyna alfa lub darbepoetyna), z możliwością dodania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku wysokiego poziomu EPO ( $\geq 500$  U/l), konieczna jest ocena histologiczna, a w zależności od wyników, stosuje się luspatercept, lenalidomid lub rozważa przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wytyczne NCCN 2025 wskazują, że wybór

terapii zależy od obecności del(5q) i innych nieprawidłowości cytogenetycznych, z preferencjami dla lenalidomidu, ESA lub luspaterceptu. W II linii leczenia pacjentów z MDS, po niepowodzeniu terapii ESA, zaleca się luspatercept u pacjentów z MDS-RS, zależnych od przetoczeń krwinek czerwonych (RBC-TD) oraz lenalidomid u chorych z del(5q) i RBC-TD, z opcją przeszczepienia allo-HSCT lub leczenia cyklosporyną A w dalszych liniach.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania COMMANDS, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu (LUS) podawanego co 3 tygodnie w porównaniu do epoetyny alfa (EPO) podawanej co tydzień u dorosłych pacjentów z mielodysplastycznymi zespołami nowotworowymi (MDS), którzy byli zależni od przetoczeń krwi i nie byli wcześniej leczeni czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA). Badanie COMMANDS wykazało, że LUS IS poprawia wyniki w zakresie niezależności od przetoczeń krwi, odpowiedzi czerwonokrwinkowej oraz zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia. Luspatercept wykazał także lepszą kontrolę nad obciążeniem przetoczeniami i czasem utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia, a także poprawił średnią zmianę stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie objawów takich jak nudności i wymioty, oceniane w kwestionariuszu QLQ-C30. W zakresie bezpieczeństwa, LUS wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4, w porównaniu do EPO. W badaniu nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym, ryzyku transformacji w ostrą białaczkę szpikową ani w ocenie jakości życia (z wyjątkiem objawów nudności i wymiotów). Ograniczenie powyższej analizy związane jest głównie z brakiem bezpośredniego porównania luspaterceptu z darbepoetyną w populacji pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA).

W odniesieniu do populacji pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów RS-, dane są ograniczone i oparte jedynie o wyniki prospektywnego badania II fazy PACE-MDS. Brak jest danych porównujących luspatercept z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), które stanowi komparator dla luspaterceptu w tej populacji pacjentów, co utrudnia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Reblozyl w miejsce epoetyny alfa oraz darbepoetyny alfa jest droższe i skuteczniejsze, bez względu na wariant RSS. Nie osiągnięto efektywności kosztowej względem epoetyny alfa oraz darbepoetyny alfa. Nie oszacowano efektywności kosztowej luspaterceptu w subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych w porównaniu do technologii alternatywnej (najlepszego leczenia wspomagającego), co stanowi istotne ograniczenie.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zwiększyć się od [ ] w pierwszym roku (wariant minimalny) i do [ ] w drugim roku refundacji (wariant maksymalny). Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika. Niepewność w zakresie skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji kwalifikującej się do terapii oraz arbitralnego oszacowania udziałów luspaterceptu, zwłaszcza w podgrupie pacjentów MDS RS-.

Odnaleziono jeden dokument wydany przez niemiecką Agencję (IQWiG 2024), w którym wskazano na brak korzyści ze stosowania leku w ocenianych populacjach pacjentów.

Mając na uwadze powyższe, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji zauważa, że dostępne dowody wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść luspaterceptu względem epoetyny alfa w populacji pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę, a oceniany lek stanowi opcję leczenia wskazywaną w najnowszych wytycznych klinicznych w pierwszej linii leczenia MDS. Przy czym brak jest badań bezpośrednio porównujących luspatercept z darbepoetyną, która jest znacznie częściej stosowana w populacji polskich pacjentów niż epoetyna. Ponadto uwzględniono, że dostępne są ograniczone dane w zakresie stosowania luspaterceptu w populacji pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (RS-). Należy jednak wskazać na wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika publicznego oraz ograniczenia tych analiz, w tym w szczególności brak efektywności kosztowej i wysoki koszt leczenia luspaterceptem, co przekłada się na brak zasadności finansowania wnioskowanej technologii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Reblozyl, luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1 fiol proszku, kod GTIN: 07640133688244, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]
- Reblozyl, luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688251, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę – luspatercept. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory (zespoły) mielodysplastyczne (MDS) to choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, które charakteryzują cytopenie krwi obwodowej, dysplazja w  $\geq 1$  linii krwiotworzenia, nieefektywna hematopoeza, powtarzalne zmiany genetyczne i częsta transformacja w ostre białaczki szpikowe.

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).

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  $\geq 80$  lat – 54,2/100 000. Większość podtypów MDS występuje częściej u mężczyzn, wyjątkiem jest MDS z delecją 5q- obserwowany częściej u kobiet.

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.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: D46, D45.0, D46.1, D46.4, D46.7 lub D46.9 wyniosła w 2023 odpowiednio: 5 997, 323, 1 500, 2 552, 5 457. Natomiast liczba pacjentów otrzymujących lenalidomid, darbapoetyna alfa, epoetyna alfa w 2023 r. wyniosła odpowiednio 206, 1 149, 7. Liczba pacjentów leczonych luspaterceptem w programie lekowym B.142 wyniosła 145 w 2023 r.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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., finansowane ze środków publicznych są:

- w chemioterapii: darbapoetyna alfa, epoetyna alfa, pozakonazol, busulfam, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, merkaptopuryna, metotreksat, azacytydyna, lenalidomid;
- w refundacji aptecznej (off-label): cyklosporyna, danazol, pozakonazol;
- w programie lekowym B.142: luspatercept<sup>1</sup>.

Wnioskodawca za komparator dla luspaterceptu wskazał:

- dla pacjentów nieleczonych ESA: epoetyna alfa; darbapoetyna alfa;
- dla pacjentów RS- po niepowodzeniu ESA lub niekwalifikujących się do ESA: najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie

---

<sup>1</sup> Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z: anemią zależną od przetoczeń ( $\geq 2$  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.

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  $\beta$ -talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów z MDS.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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;
- w leczeniu osób dorosłych z niedokrwistością związaną z  $\beta$ -talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Reblozyl (luspatercept) zawiera się w zarejestrowanym.

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

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

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

Do przeglądu systematycznego włączono badanie randomizowane COMMANDS (Platzbecker 2023, Della Porta 2024, EPAR 2024) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu (LUS) podawanego podskórnice co 3 tygodnie w porównaniu z epoetyną alfa (EPO) podawaną podskórnice co tydzień. Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), z rozpoznaniem mielodysplastycznych zespołów nowotworowych (MDS) według kryteriów WHO 2016, oraz zawartością komórek blastycznych w szpiku kostnym  $< 5\%$  (potwierdzone przez centralne badanie laboratoryjne w trakcie skryningu). Pacjenci musieli mieć klasyfikację ryzyka na poziomie bardzo niskim, niskim lub pośrednim według kryteriów IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System). Ponadto, wymagano, aby pacjenci byli zależni od przetoczeń KKCz, otrzymując 2-6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych na 8 tygodni przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją. Dodatkowo, stężenie endogennej erytropoetyny musiało wynosić  $< 500$  U/l w momencie skryningu. Do badania włączono 356 pacjentów, po 178 do każdej z grup. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie.

Przedstawiono wyniki badania retrospektywnego Mukherjee 2024, w którym oceniano luspatercept w populacji 253 pacjentów z MDS niższego ryzyka nieotrzymujących leczenia ESA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,1 miesiąca, a mediana czasu leczenia 10,8 miesiąca. Badanie zostało ocenione na 6/8 pkt wg skali NICE.

Uwzględniono także wyniki prospektywnego badania II fazy PACE-MDS (Platzbecker 2017, Platzbecker 2022). W badaniu wzięli udział dorośli ( $\geq 18$  lat) pacjenci z MDS (niskie lub pośrednie ryzyko według klasyfikacji IPSS) lub nieproliferacyjną przewlekłą mielomonocytową białaczką (białe krwinki  $< 13000/\mu\text{l}$ ), a także niedokrwistością wymagającą lub nie wymagającą przetoczeń koncentratów

czerwonych krwinek. Liczba pacjentów z RS- wynosiła 44. Badanie zostało ocenione na 7/8 pkt wg skali NICE.

Ze względu na brak bezpośrednich badań porównujących luspatercept i darbepoetynę, przeprowadzono przegląd systematyczny w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie pośrednie. Jedynym badaniem bezpośrednim oceniającym luspatercept było badanie COMMANDS, natomiast dla darbepoetyny uwzględniono badania ARCADE (porównanie z placebo) oraz EPOANE3021 (porównanie epoetyny z placebo). W analizie uwzględniono także przegląd systematyczny Park 2019, który uznał metaanalizę sieciową za niezasadną z powodu istotnych różnic między badaniami. W analizie przeprowadzonej przez wnioskodawcę wystąpiły podobne ograniczenia. Uwzględniając powyższe zastosowano metodę Buchera, umożliwiającą oszacowanie względnej skuteczności luspaterceptu względem darbepoetyny przez wspólny komparator – epoetynę.

### Skuteczność kliniczna

Wyniki badania COMMANDS wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść LUS względem EPO w zakresie:

- niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, RBC-TI (ang. *red blood cells transfusion independent*):
  - RBC-TI  $\geq 12$  tyg. i hemoglobina  $\geq 1,5$  g/dl w tyg. 1-24 (główny punkt końcowy): RR=1,67 (95%CI: 1,35; 2,07), LUS 66,9% vs EPO 40,1% [EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48];
  - RBC-TI  $\geq 12$  tyg.: RR=1,39 (95%CI: 1,17; 1,64), LUS 73,0% vs EPO 52,7% [EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48];
  - RBC-TI przez 24 tyg.: RR=1,54 (95%CI: 1,23; 1,92), LUS 60,7% vs EPO 39,5% [EPAR 2024, ocena w tyg. 1-48];
  - RBC-TI  $\geq 24$  tyg. w tyg. 1-48:
    - RR=1,67 (95%CI: 1,27; 2,20), LUS 57,8% vs EPO 34,6% [Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-48];
    - RR=1,54 (95%CI: 1,24; 1,86), LUS 63,7% vs EPO 42,0% [Della Porta 2024, ocena w tyg. 1-48];
  - RBC-TI  $\geq 8$  tyg.
    - RR=1,24 (95%CI: 1,07; 1,44), LUS 78,2% vs EPO 63,0% [Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24];
    - RR=1,22 (95%CI: 1,07; 1,40), LUS 79,1% vs EPO 64,6% [Della Porta 2024, EPAR 2024 ocena w tyg. 1-24];
- odpowiedzi czerwonekrwinkowej utrzymującej się przez przynajmniej 8 tygodni ((HI-E, ang. *haematological improvment-erythorid response*): RR=1,42 (95%CI: 1,21; 1,67) [EPAR 2024 ocena w tyg. 1-48];
- średniego obciążenia przetoczeniami:
  - MD=-1,50 (95%CI: -2,91; -0,09) [Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24];
  - MD=-1,40 (95%CI: -2,66; -0,14) [Della Porta 2024, EPAR 2024, ocena w tyg. 1-24];
- czasu do pierwszego przetoczenia:
  - MD=-1,50 (95%CI: -2,91; -0,09) [Platzbecker 2023, ocena w tyg. 1-24];
  - MD=-1,40 (95%CI: -2,66; -0,14) [Della Porta 2024, EPAR 2024, ocena w tyg. 1-24];
- zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia o  $\geq 50\%$ :
  - w ciągu  $\geq 12$  tyg.:
    - RD=0,16 (95%CI: 0,06; 0,26), LUS 81,6% vs EPO 65,6% [Platzbecker 2023];
    - RD=0,16 (95%CI: 0,07; 0,25), LUS 83,0% vs EPO 66,9% [Della Porta 2024, EPAR 2024];
  - w ciągu  $\geq 24$  tyg.:
    - RD=0,27 (95%CI: 0,16; 0,37), LUS 74,2% vs EPO 47,4% [Platzbecker 2023];

- RD=0,22 (95%CI: 0,12; 0,31), LUS 72,5% vs EPO 50,8% [Della Porta 2024, EPAR 2024];
- czasu utrzymywania się zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia:
  - mediana czasu trwania zmniejszenia jednostek przetoczenia o  $\geq 50\%$  w ciągu  $\geq 12$  tyg.:
    - HR=0,42 (95%CI: 0,257; 0,686) [Platzbecker 2023, Komrokji 2023];
    - HR=0,479 (95%CI: 0,317; 0,723) [Santini 2024, EPAR 2024];
  - mediana czasu trwania zmniejszenia jednostek przetoczenia o  $\geq 50\%$  w ciągu  $\geq 24$  tyg.:
    - HR=0,388 (95%CI: 0,196; 0,771) [Platzbecker 2023];
    - HR=0,409 (95%CI: 0,317; 0,723) [Santini 2024, EPAR 2024];
- średniej zmiany stężenia hemoglobiny:
  - MD=0,60 (95%CI: 0,34; 0,86) [Platzbecker 2023];
  - MD=0,50 (95%CI: 0,27; 0,73) [Della Porta 2024];
- oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30<sup>2</sup> po 49 tygodniach leczenia w podskali dotyczącej objawów „nudności/wymioty”: MD=5,39 (95%CI: 0,55; 10,23) [EPAR 2024].

W badaniu COMMANDS nie odnotowano różnic IS w zakresie:

- ryzyka transformacji w ostrą białaczkę szpikową;
- przeżycia całkowitego;
- oceny jakości życia wg QLQ-C30 (z wyjątkiem podskali dotyczącej objawów „nudności/wymioty”), FACT-An oraz QUALMS-P.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki badania COMMANDS w zakresie bezpieczeństwa wykazały w grupie LUS w porównaniu do EPO IS większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAE): RD=0,07 (95%CI: 0,00; 0,13);
- TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem: RR=0,13 (95%CI: 0,04; 0,22);
- TEAE stopnia 3 lub 4: RD=0,12 (95%CI: 0,02; 0,22);
- TEAE stopnia 3 lub 4 prawdopodobnie związanych z leczeniem: RD=0,05 (95%CI: 0,01; 0,09);
- TEAEs – zmęczenie: RD (95%CI: 0,01; 0,14).

Nie odnotowano różnic IS dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

#### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Mukherjee 2024

Wyniki badania Mukherjee 2024 przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały, że w trakcie pierwszych 24 tygodni terapii luspaterceptem 31 pacjentów (96,9%) wśród 32 osób nieleczonych wcześniej ESA i wyjściowo zależnych od przetoczeń, osiągnęło niezależność od przetoczeń utrzymującą się przez  $\geq 8$  tygodni, a 93,8% chorych (n=30) utrzymywało ten stan przez  $\geq 12$  tygodni. Dodatkowo, u jednego pacjenta, który w okresie wyjściowym nie wymagał przetoczeń, status niezależności od przetoczeń utrzymywał się przez  $\geq 12$  tygodni. Osiągnięcie odpowiedzi czerwonokrwinkowej (według zmodyfikowanej definicji mHI-E) analizowano tylko wśród pacjentów nieleczonych wcześniej ESA, którzy wyjściowo byli zależni od przetoczeń i otrzymywali leczenie luspaterceptem przez  $\geq 24$  tygodnie. W tym okresie, wśród 6 pacjentów objętych analizą, u 5 osób (83,3%) odnotowano odpowiedź na leczenie zgodną z przyjętą definicją.

---

<sup>2</sup> QLQ-C30 (ang. *Quality of Life Questionnaire - Core 30*) to narzędzie oceny jakości życia stosowane w onkologii. Składa się z 30 pytań, które oceniają zarówno aspekty ogólne jakości życia, jak i specyficzne objawy związane z chorobą nowotworową oraz skutkami leczenia.

## PACE-MDS

W badaniu PACE-MDS oceniono odpowiedź czerwonokrwinkową (HI-E) w populacji pacjentów z niedokrwistością, podzieloną ze względu na obciążenie przetoczeniami. W grupie pacjentów z niedokrwistością oporną bez pierścieniowych sideroblastów (RS-) odnotowano odpowiedź HI-E u 36,4% chorych, w tym u 23,1% pacjentów z niskim poziomem obciążenia transfuzjami (LTB) i 37,5% z wysokim poziomem obciążenia transfuzjami (HTB). W całej populacji RS-, w której byli pacjenci zarówno nieleczeni wcześniej ESA, jak i ci, którzy nie wymagali przetoczeń, średni czas do pierwszej odpowiedzi HI-E wyniósł 76 dni, a mediana czasu trwania najdłuższego okresu z odpowiedzią to 150 dni. Wśród pacjentów RS- wymagających przetoczeń, niezależność od przetoczeń (RBC-TI) przez co najmniej 8 tygodni uzyskało 34,5% pacjentów, a średni czas do pierwszego zdarzenia tego typu wynosił 7 dni, przy medianie czasu trwania niezależności 187 dni. Zdarzenia niepożądane (TEAEs) odnotowano u 36,4% pacjentów, z najczęstszymi objawami takimi jak ból głowy (11,4%), nadciśnienie tętnicze i ból kości (po 6,8%), zmęczenie oraz ból stawów (po 4,5%), a biegunka wystąpiła u 2,3% pacjentów.

### Porównanie pośrednie – luspatercept vs darbepoetyna

Porównanie pośrednie luspaterceptu i darbepoetyny metodą Buchera nie wykazało istotnych różnic statystycznych w odpowiedzi czerwonokrwinkowej (HI-E) (RB=0,29; 95% CI: 0,07; 1,18).

Nie wykazano istotnych różnic w częstości działań niepożądanych między luspaterceptem a darbepoetyną.

Analiza wnioskodawcy wskazuje na brak danych, które pozwoliłyby na wiarygodne porównanie skuteczności luspaterceptu i darbepoetyny. Przy założeniu, że skuteczność epoetyny i darbepoetyny jest porównywalna, luspatercept może wykazywać większą skuteczność niż darbepoetyna, co znajduje potwierdzenie w wynikach badania COMMANDS, które porównywało luspatercept z epoetyną. Niemniej jednak, aby uzyskać jednoznaczne dowody kliniczne, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań bezpośrednio porównujących luspatercept i darbepoetynę.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Reblozyl najczęstsze działania niepożądane przy stosowaniu luspaterceptu w leczeniu MDS to zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

W dokumencie FDA 2024 wskazano, że najczęściej obserwowanymi (>10%) zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania luspaterceptu były: zmęczenie, ból głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, zawroty głowy, nudności, biegunka, kaszel, ból brzucha, duszność, zachorowanie na COVID-19, obrzęk obwodowy, nadciśnienie oraz reakcje nadwrażliwości.

Na stronie internetowej EMA podano, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Reblozyl u pacjentów z MDS (występującymi u więcej niż 15 na 100 pacjentów) były: zmęczenie, biegunka, nudności, osłabienie, zawroty głowy, obrzęk obwodowy oraz ból pleców. Wśród najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych wymieniono zakażenia układu moczowo-płciowego, duszności oraz ból pleców.

### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, które spełniało przyjęte kryteria włączenia (badanie COMMANDS), w którym grupą kontrolną była epoetyna alfa, co umożliwiło bezpośrednie porównanie tylko z jednym z przyjętych komparatorów w populacji pacjentów nieleczonych ESA;
- brak bezpośredniego porównania luspaterceptu z darbepoetyną, w populacji nieleczonej ESA. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie luspaterceptu z darbepoetyną. Ze względu na dużą heterogeniczność m.in. w zakresie populacji, definicji punktów końcowych oraz



ograniczony zakres możliwych porównań w odnalezionych badaniach oraz ograniczony zakres możliwych porównań, wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego luspaterceptu z darbepoetyną w populacji nieleczonej ESA obarczone są niepewnością i należy je interpretować z ostrożności;

- proste zestawienie wyników dla luspaterceptu, epoetyny i darbepoetyny wykazało znaczną heterogeniczność danych, co wpływa na wiarygodnych wniosków o wzajemnej skuteczności tych leków;
- dostępne dane dotyczące pacjentów, którzy nie odpowiadają wystarczająco na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia z powodu braku syderoblastów pierścieniowatych, są ograniczone.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



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

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

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

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

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).*

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

Ocenę opłacalności przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Stosowanie luspaterceptu (LUS) porównano z epoetyną alfa (EPA) i darbepoetyną alfa (DAR). Efektywność kliniczną DAR przyjęto jako tożsamą z EPA.

Porównanie przeprowadzono w subpopulacji pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA). Nie przedstawiono oszacowań efektywności kosztowej w subpopulacji pacjentów RS-, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zaostrzeń choroby, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów nieleczonych ESA, zastosowanie luspaterceptu w miejsce:

- epoetyny alfa jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS wyniósł 944 992 zł/QALY oraz [ ] w wariancie z RSS;
- darbapoetyny alfa jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS wyniósł 1 001 307 zł/QALY oraz [ ] w wariancie z RSS.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi:

- Reblozyl, 1 fiol a 25 mg:
  - o [ ] dla porównania LUS vs EPA;
  - o [ ] dla porównania LUS vs DAR;
- Reblozyl, 1 fiol a 75 mg:
  - o [ ] dla porównania LUS vs EPA;
  - o [ ] dla porównania LUS vs DAR.

Ww. wartości progowe cen zbytu netto leku są [ ] od wnioskowanych cen zbytu netto.

W analizie wrażliwości największą zmienność wyników zaobserwowano w scenariuszach, które zakładały:

dla porównania LUS vs EPA:

- zmiany w dyskontowaniu efektów (zróżnicowanie o 27,8% w wariancie minimalnym i 23,3% w wariancie maksymalnym), zmiany w dyskontowaniu kosztów (od -4,3% do 30,0%) oraz zmiany odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu luspaterceptu (od -7,7% do 43,2%). Największa zmiana wskaźnika ICUR miała miejsce w wariancie, który zakładał skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 35%), natomiast największe obniżenie wyniku inkrementalnego zaobserwowano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów, gdzie obniżenie wyniku wyniosło 16%.

dla porównania LUS vs DAR:

- zmiany w dyskontowaniu efektów (od -27,8% do 23,3%) oraz zmiany odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu luspaterceptu (od -7,9% do 44,7%). Największą zmianę wskaźnika ICUR zaobserwowano w wariancie 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%.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Reblozyl w wariancie z RSS wyniosło [ ] w porównaniu z epoetyną alfa oraz [ ] w porównaniu z darbapoetyną alfa.

#### Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak oszacowania efektywności kosztowej luspaterceptu w subpopulacji pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia w porównaniu do technologii alternatywnej (najlepszego leczenia wspomagającego).

Istotnym ograniczeniem jest również przyjęcie parametrów skuteczności darbapoetyny alfa w modelu jako tożsamy z parametrami epoetyny alfa. Ponadto, w analizie klinicznej brak było dowodów potwierdzających równorzędność terapeutyczną darbapoetyny alfa i epoetyny alfa. W związku z tym, kierunek oraz skala związanej z tym niepewności nie mogą zostać precyzyjnie oszacowane. Niemniej

jednak, należy zwrócić uwagę, że dane z Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, iż darbapoetyna alfa jest stosowana wyraźnie częściej w analizowanej populacji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).**

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

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie.

Uwzględniono 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 chelatami żelaza (ICT), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Reblozyl spowoduje wzrost wydatków o:

- w wariancie bez RSS:
  - ok. 34,9 mln zł [redacted] w I roku refundacji;
  - ok. 95,1 mln zł [redacted] w II roku refundacji;
- w wariancie z RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Reblozyl wynosi:

- w wariancie bez RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku;
- w wariancie z RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku.

Ponadto wyniki analizy w podziale na subpopulacje<sup>3</sup> wskazują na wzrost wydatków o:

- 1. linia leczenia:
  - 29,6 mln zł w I roku refundacji i 81,2 mln zł w II roku refundacji w wariancie bez RSS;
  - [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariancie z RSS;
- 2. linia leczenia RS-:
  - 5,4 mln zł w I roku refundacji i 19,0 mln zł w II roku refundacji w wariancie bez RSS;
  - [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariancie z RSS.

#### Ograniczenia

Główne czynniki wpływające na niepewność wyników to:

- arbitralne przyjęcie udziałów luspaterceptu – udziały LUS w pierwszej i dalszych liniach leczenia zostały oszacowane na podstawie prognoz, co może wpłynąć na niepewność wyników, szczególnie dla podgrupy pacjentów MDS RS-;
- oszacowanie populacji pacjentów – liczebność populacji kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem oparto na wstępnych danych oraz oszacowaniach;
- brak danych do bezpośredniej estymacji dla MDS RS- - badania COMMANDS i MEDALIST nie dostarczały danych do bezpośredniej estymacji czasu leczenia i przeżycia dla pacjentów bez syderoblastów, co skutkowało przyjęciem szacunków opartych na populacji ITT.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze w szczególności wyniki analizy wpływu na budżet i analizy ekonomicznej, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

#### Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

#### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

##### Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono trzy opracowania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nowotworów (zespołów) mielodysplastycznych (MDS) (PTOK 2020, PALG 2021, NCCN 2025).

Odnalezione wytyczne kliniczne uwzględniają luspatercept w terapii pacjentów z MDS o niższym ryzyku, jednak tylko najnowsze zalecenia (NCCN 2025) wskazują na możliwość jego stosowania w pierwszej linii leczenia.

---

<sup>3</sup> Przy uwzględnieniu populacji, w której luspatercept jest już refundowany, tj. pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS z syderoblastami pierścieniowatymi (RS+), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Wytyczne PALG 2021 jako terapię I linii u pacjentów z objawową cytopenią i niedokrwistością (Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l) rekomendują ESA – erytropoetynę alfa lub darbepoetynę, 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.

Przy poziomie Hb ≥10 g/dl zaleca się również rozważenie kwalifikacji do allo-HSCT. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, rekomendowano rozpoczęcie terapii od ESA, a u pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów – zastosowanie kombinacji ESA i G-CSF.

Wytyczne PALG 2022 w II linii leczenia MDS rekomendują stosowanie luspaterceptu u pacjentów z MDS-RS i RBC-TD oraz lenalidomidu u pacjentów z del(5q) i RBC-TD. W dalszych liniach leczenia rekomenduje się przeprowadzenie allo-HSCT oraz leczenie cyklosporyną A (CsA) lub CsA + ATG, w zależności od wieku pacjenta i komórkowości szpiku:

- komórkowość <30%, wiek >60 lat → CsA
- komórkowość <30%, wiek ≥60 lat → CsA + ATG;
- komórkowość ≥30% → leczenie wspomagające (BSC) lub udział w badaniach klinicznych.

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), przy 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):
    - EPO >500 mU/ml: preferowany luspatercept [1] lub imetelstat [2A] u pacjentów niekwalifikujących się do ESA;
    - w przypadku braku odpowiedzi:
      - EPO ≤500 mU/ml: imetelstat, epoetyna alfa ± G-CSF, darbepoetyna alfa ± G-CSF, lenalidomid;
      - EPO >500 mU/ml: imetelstat lub lenalidomid;
      - w przypadku braku odpowiedzi na imetelstat lub ESA ± lenalidomid należy rozważyć leczenie zgodne ze schematami dla EPO >500 mU/ml lub ivosidenib (jeśli wykryto mutację IDH1);
  - RS <15% (lub RS <5% z mutacją SF3B1), EPO ≤500 mU/ml – preferowane ESA, luspatercept jako alternatywa - w przypadku braku odpowiedzi na ESA (pomimo adekwatnego poziomu żelaza) lub luspatercept należy zastosować imetelstat, epoetynę alfa ± G-CSF, lenalidomid, darbepoetynę alfa ± G-CSF lub luspatercept (jeśli nie był wcześniej stosowany);
  - 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.

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jeden dokument wydany przez niemiecką Agencję (IQWiG 2024), w którym wskazano na brak korzyści ze stosowania leku w ocenianych populacjach pacjentów.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Reblozyl jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), z czego jedynie w Austrii i Holandii we wnioskowanym wskazaniu.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.12.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3616.2024.21.PRU, PLR.4500.3617.2024.21.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Reblozyl, luspaterceptum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2025 z dnia 24 marca 2025 roku w sprawie oceny leku Reblozyl (luspaterceptum) w ramach programu lekowego: B.142. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2025 z dnia 24 marca 2025 roku w sprawie oceny leku Reblozyl (luspaterceptum) w ramach programu lekowego: B.142. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”
2. Raport nr OT.423.1.79.2024. 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. Data ukończenia: 12 marca 2025 r.