

Liečivo luspatercept (Reblozyl) na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika v 1. línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

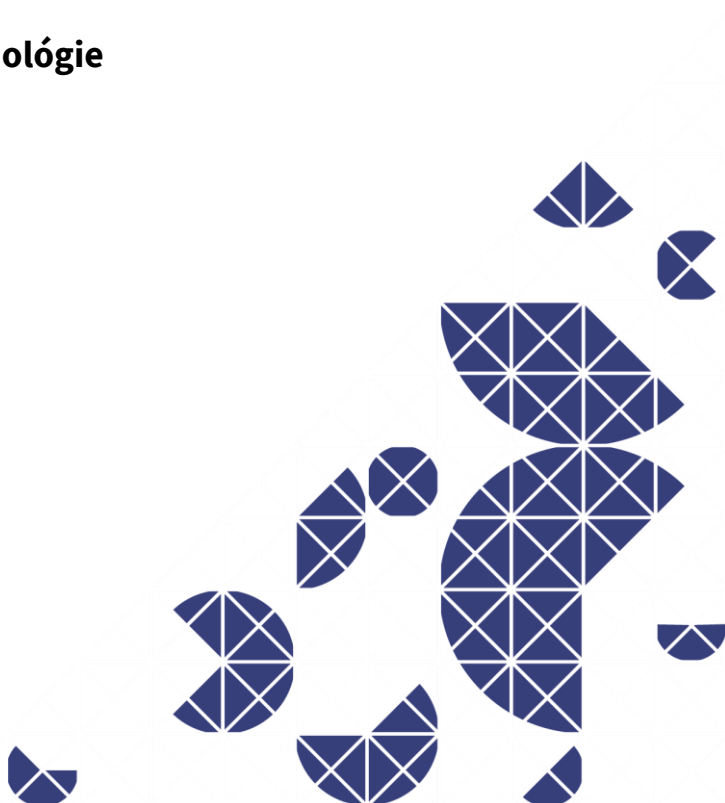
Číslo žiadosti:
37387, 37382

ATC skupina:
B03XA06

ŠÚKL kód:
5007D, 5006D

Publikované dňa:
11.09.2026

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Reblozyl v indikácii na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika v 1. línii, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie 1x25 mg a ■■■ € za balenie 1x75 mg, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 988 € za balenie 1x25 mg a 2 943 € za balenie 1x75 mg a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške ■■■ € za balenie 1x25 mg a ■■■ € za balenie 1x75 mg. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2025.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Myelodysplastické neoplazmy (pôv. myelodysplastické syndrómy) (z angl. Myelodysplastic syndromes, MDS) sú klonálne hematopoetické malignity, ktoré spôsobujú morfológickú dyspláziu kostnej drene a neúčinnú hematopoézu, ktorá vedie k cytopéniám periférnej krvi. MDS môžu byť asymptomatické, klinické prejavy sú nešpecifické a sú najmä výsledkom cytopénií. Najčastejšia cytopénia pri MDS je anémia, ktorá sa vyskytuje u viac ako 74 % pacientov. MDS sa klasifikujú na základe rizika vzniku akútnej myeloidnej leukémie (AML), k jej rozvinutiu dôjde asi u tretiny pacientov. MDS sa všeobecne vyskytujú u starších ľudí, priemerný vek pri diagnóze je 65 – 70 rokov. Vo všeobecnosti k faktorom predikujúcim horšiu prognózu patrí vysoké percento blastov v kostnej dreni, rastúci počet a význam cytopénií a genetických abnormalít. Prežívanie pacientov, v závislosti od rizika, môže byť pri podpornej liečbe 0,7 - 5,4 roka. Liečba MDS je závislá od rizika pacienta, cytopénie a symptómov. Pri anémii pacientov s nižším rizikom sú štandardom liečby erytropoézu stimulujúce liečivá (ESA) a v prípade potreby transfúzie erytrocytov (z angl. Red Blood Cell, RBC).
- Hodnotený liečebný režim:
 - **LUS = luspatercept**
Liek Reblozyl má status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. Orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **EPO alfa** = epoetín alfa

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Reblozyl preukázal prínos v liečbe anémie u pacientov MDS s veľmi nízkym, nízkym a stredným rizikom v prvej línii liečby v porovnaní s EPO alfa.** Prínos bol preukázaný na základe randomizovanej kontrolovanej otvorenej klinickej štúdie COMMANDS, ktorá porovnávala liečbu intervenciou LUS voči komparátoru EPO alfa.
- **LUS nepreukázal štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní** (z angl. Overall Survival, **OS**) **voči EPO alfa.** Pri mediáne sledovania 35,9 mesiaca v ramene s LUS a 30,8 mesiaca v ramene s EPO alfa došlo k úmrtiu 66 (36,3 %) pacientov v ramene LUS a 77 (42,5 %) pacientov v ramene EPO alfa. OS dáta neboli dostatočne zrelé. Medián OS v ramene LUS nebol dosiahnutý a v ramene EPO alfa bol medián OS 46,0 mesiacov s pomerom rizík HR (z angl. hazard ratio) = 0,78 (95 % CI 0,56 – 1,09; p = ■■■).
- **LUS preukázal štatisticky významný prínos v odpovedi na liečbu voči EPO alfa**, ktorá bola definovaná ako nezávislosť od RBC transfúzií (z angl. Transfusion Independence, **RBC TI**) ≥ 12 po sebe

idúcich týždňov (pacienti nedostali žiadnu transfúziu RBC) a s priemerným zvýšením hemoglobínu o $\geq 1,5$ g/dl oproti východiskovým hodnotám po 24. týždňoch dosiahlo v ramene s LUS 110 (60 %) pacientov a v ramene s EPO alfa 63 (35 %) pacientov. Odpoveď na liečbu dosiahlo štatisticky signifikantne viac pacientov v ramene s LUS ako v ramene s EPO alfa so spoločným rozdielom rizík (z angl. Common Risk Difference, CRD) 25,4 % (95% CI 15,8 – 35,0; $p < 0,0001$). LUS dosiahol voči EPO alfa pomer šancí (z angl. Odds Ratio, OR) 3,1 (95% CI 2,0 – 4,8).

- **LUS preukázal prínos v kvalite života voči EPO alfa.**

Na základe hodnotenia v dotazníku **EORTC-QLQ-C30** došlo k zlepšeniu GHS-QoL v ramene s LUS o 1,7 bodu a v ramene s EPO alfa o 2,7 bodu, pričom pacienti v ramene s EPO alfa dosiahli numericky väčšie zlepšenie GHS-QoL ako pacienti v ramene s LUS. Čas do klinického zlepšenia bol štatisticky významne v prospech LUS v 5 z 15 domén dotazníka u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby skóre umožňujúce zlepšenie. V doméne únavy bol dosiahnutý pomer rizík HR 1,58 (95 % CI 1,00 – 2,49; $p = 0,048$) v prospech LUS.

Na základe hodnotenia v dotazníku **FACT-An** dosiahli pacienti v ramene s EPO alfa numericky väčšie zlepšenie skóre voči východiskovým hodnotám v porovnaní s pacientmi v ramene s LUS v týždenných intervaloch až do 24. týždňa. Pri hodnotení času do klinického zlepšenia bol však výsledok štatisticky významne v prospech LUS v 6 z 10 subškál alebo v celkovom skóre dotazníka u pacientov, ktorí mali východiskové skóre umožňujúce zlepšenie. V anemickej subškále bol dosiahnutý HR 1,76 (95 % CI 1,10 – 2,83; $p = 0,016$) a v subškále únavy HR 1,60 (95 % CI 1,01 – 2,56; $p = 0,042$). U pacientov s rizikom zhoršenia na začiatku liečby bol čas do potvrdeného zhoršenia alebo transfúzie erytrocytov štatisticky významne v prospech LUS v anemickej subškále (HR 0,68; 95 % CI 0,52 – 0,87; $p = 0,003$) aj v subškále únavy (HR 0,70; 95 % CI 0,51 – 0,90; $p = 0,006$).

- **LUS nepreukázal prínos v bezpečnosti voči EPO alfa.**

Liečba LUS je spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (z angl. Treatment-emergent Adverse Events, TEAEs) stupňa ≥ 3 (64,3 % v ramene s LUS, 52,0 % v ramene s EPO alfa) a vyšším výskytom závažných AEs (49,5 % v ramene s LUS, 43,0 % v ramene s EPO alfa). K najčastejším AEs patrila hnačka, únava, COVID-19, vysoký tlak, dyspnoe a iné.

Liečba LUS bola spojená s vyšším výskytom sledovaných udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (z angl. Treatment-emergent Events of Interest, TE EOI) (■ % v ramene LUS a ■ % v ramene EPO alfa) ako aj TE EOI stupňa ≥ 3 (■ % v ramene LUS a ■ % v ramene EPO alfa). K najčastejším EOI nezávisle od stupňa závažnosti patrili asténia, hypertenzia, malignita, zlomeniny a iné.

Progresia do AML pri mediáne sledovania 35,9 mesiaca v ramene s LUS a 30,8 mesiaca v ramene s EPO alfa bola v ramene s LUS zaznamenaná u 9 (4,9 %) pacientov zo 182 (■/100 osobo-rokov) a v ramene s EPO alfa u 10 (5,5 %) pacientov zo 181 (■/100 osobo-rokov).

Progresia na MDS s vyšším rizikom bola zaznamenaná v ramene s LUS u 6 (3,3 %) pacientov (■/100 osobo-rokov) a 13 (7,3 %) pacientov (■/100 osobo-rokov) v ramene s EPO alfa.

- **Limitáciou štúdie COMMANDS** je otvorený dizajn, ktorý nemal za účel hodnotenie OS a progresie ochorenia do AML, výsledky pre tieto ukazovatele sú nezrelé a nie je možné stanoviť štatistický rozdiel medzi ramenami. Externú validitu štúdie COMMANDS považujeme za dostatočnú pre hodnotenie LUS voči EPO alfa, keďže inklúzne kritériá zodpovedajú DR navrhovanému indikačnému obmedzeniu (IO). Nie je jednoznačná definícia nezávislosti od RBC transfúzií, čo môže v prípade kategorizácie LUS ovplyvniť výsledky v reálnej klinickej praxi. Definícia závislosti od RBC transfúzií používaná v slovenskej klinickej praxi, sa môže líšiť od definície použitej v štúdiu, čo môže v prípade kategorizácie LUS ovplyvniť výsledky v reálnej klinickej praxi v porovnaní so štúdiou.

Do štúdie boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 2, čo v návrhu IO nie je adresované. NIHO odporúča zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 2, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Luspatercept pri požadovanej výške úhrady** ■ € za balenie 1x25 mg a ■ € za balenie 1x75 mg nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol LUS voči EPO alfa ICUR vo výške [REDACTED] €/QALY¹, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 240,1-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje LUS ICUR voči EPO alfa vo výške 342,4 -tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 120,1-tisíc €/QALY. LUS dosahuje klinický prínos voči EPO alfa [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

Aby liek Reblozyl bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] € za balenie 1x25 mg a [REDACTED] € za balenie 1x75 mg, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 987,74 € za balenie 1x25 mg a 2 943,37 € za balenie 1x75 mg a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] € za balenie 1x25 mg a [REDACTED] € za balenie 1x75 mg.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavnými zdrojmi neistoty je nezpracovanie najnovších dát OS, modelovanie prínosu v prvolíniovej liečbe bez zohľadnenia prípadnej straty odpovede na liečbu, rozdelenie respondérov a non-respondérov podľa primárneho ukazovateľa štúdie a použitie utilít z externých zdrojov, nezpracovanie vyprchania prínosu ako aj modelovanie OS v oboch líniiach liečby podľa jednej krivky OS. Túto neistotu sme čiastočne znížili aplikovaním konzervatívnejšieho modelovania OS a zjednotením pravdepodobností prechodu do stavov pokročilej progresie ochorenia medzi liečebnými ramenami.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Zmena pravdepodobnosti prechodu do stavu HrMDS a AML (-64,3-tisíc €/QALY).
- Zmena parametrizácie v ukazovateli OS: nastavenie log-normálnej parametrizácie v skupine respondérov a exponenciálnej parametrizácie v skupine non-respondérov (-58,8-tisíc €/QALY).
- Zmena zdrojových údajov pre utility (-42,6-tisíc €/QALY).
- Zpracovanie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Brazier (-20,2-tisíc €/QALY).
- Aktualizácia dát úmrtnostných tabuliek z roku 2025 (+5,7-tisíc €/QALY).

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Oprava formátovania a hodnoty bunky s nákladom za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií. Zmena je súčasťou základného scenára DR.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Reblozyl (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia vo výške [REDACTED] € a čistý dopad liečby liekom Reblozyl vo výške [REDACTED] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z neistoty vo veľkosti cieľovej populácie a z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Reblozyl.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Reblozyl sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 2.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie

¹ Uvedený ICUR sa líši od základného scenáru DR vo FER. V základom nastavení modelu DR sme opravili chybu, ktorú DR identifikoval v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.1. Viac v kapitole 5.1

prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	6
Použité skratky	7
Časový priebeh hodnotenia	10
Informácie o dokumente	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	15
2.4. Metodické limitácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.3. Opis intervencie (B0001)	21
3.4. Registrácia technológií (A0020)	22
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	22
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	22
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	23
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	24
4.2. Výsledky účinnosti	27
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	30
4.4. Výsledky bezpečnosti	31
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	34
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)	34
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)	43
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	45
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	47
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	47
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	49
7.1. Etická analýza	49
7.2. Organizačné aspekty	50
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	50
7.4. Právne aspekty	51
8. Zdroje	52
9. Apendix	55
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	55
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	60
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	62
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	62
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	63

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	12
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	24
Tabuľka 3: Priemerná zmena skóre kvality života podľa dotazníka EORTC-QLQ-C30 v 24. týždni oproti východiskovým hodnotám	29
Tabuľka 4: Výsledky kvality života spojené so zdravím podľa dotazníka FACT-An	29

Tabuľka 5: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v 1L v populácii respondérov (spoločné KM dáta z ramena LUS a EPO alfa, extrapolácia v celom horizonte, DCO 09/2023)	37
Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v 1L v populácii non-respondérov (spoločné KM dáta z ramena LUS a EPO alfa, extrapolácia v celom horizonte, DCO 09/2023)	37
Tabuľka 7: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	42
Tabuľka 8: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	43
Tabuľka 9: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení.....	44
Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	45
Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	48

Obrázky

Obrázok 1: Klasifikácia a definujúca charakteristika MDS podľa WHO, 2022	18
Obrázok 2: Rizikové kategórie a zodpovedajúce skóre rizika IPSS-R	18
Obrázok 3: Hodnoty jednotlivých prognostických variabilných pre výpočet skóre IPSS-R.....	18
Obrázok 4: Prognóza podľa kategórie rizika IPSS-R.....	19
Obrázok 5: Liečba MDS s veľmi nízkym, nízkym alebo stredným rizikom podľa odporúčaní ESMO, 2020	20
Obrázok 6: Liečba MDS s veľmi vysokým, vysokým a stredným rizikom podľa odporúčaní ESMO, 2020	21
Obrázok 7: Základná charakteristika patientskej populácie v štúdiu COMMANDS	26
Obrázok 8: Kaplan-Meier krivky a podskupinová analýza pre OS v ITT populácii zo štúdie COMMANDS - DCO 10/2025	27
Obrázok 9: Hodnotenie primárneho ukazovateľa v štúdiu COMMANDS v ITT populácii a v patientskych podskupinách - DCO 03/2023	28
Obrázok 10: Primárny a sekundárne ukazovatele účinnosti v štúdiu COMMANDS - DCO 09/2023	28
Obrázok 11: Bezpečnosť v štúdiu COMMANDS - DCO 09/2023	31
Obrázok 12: Najčastejšie sa vyskytujúce AEs v štúdiu COMMANDS - DCO 09/2023	31
Obrázok 13: Sumár bezpečnosti a progresie ochorenia v štúdiu COMMANDS – DCO 10/2025	32
Obrázok 14: Schéma štruktúry predloženého FEM	34
Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene LUS v ukazovateli OS s fixnou exponenciálnou extrapoláciou non-respondérov.....	38
Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene EPO alfa v ukazovateli OS s fixnou exponenciálnou extrapoláciou non-respondérov.....	38
Obrázok 17: Prehľad parametrizácií v ramene LUS v ukazovateli OS s fixnou log-normálnou extrapoláciou respondérov	39
Obrázok 18: Prehľad parametrizácií v ramene EPO alfa v ukazovateli OS s fixnou log-normálnou extrapoláciou respondérov	39
Obrázok 19: Porovnanie NIHO a DR nastavenia pre modelovanie OS	40

Použité skratky

1L	Prvolíniová liečba
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (angl. Akaike Information Criterion)
Allo-SCT	Alogénna transplantácia kmeňových buniek (angl. Allogenic Stem Cell Transplant)
AML	Akútna myeloidná leukémia
ANC	Absolútny počet neutrofilov (angl. Absolute Neutrophil Count)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATG	Antitymocytové globulíny (angl. Antithymocyte Globulin)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesovské informačné kritérium (angl. Bayesian Information Criterion)

BIM	Model dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Model)
BM blasty	Blasty v kostnej dreni (angl. Bone Marrow Blast)
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (angl. Best Supportive Care)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CRD	Spoločný rozdiel rizík (z angl. Common Risk Difference)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre AE v5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DCO	Čas zberu údajov (angl. Data cut-off)
DoR	Dĺžka odpovede na liečbu (angl. Duration of Response)
DPO	Darbopoetín
DR	Držiteľ registrácie
DRG	(angl. Diagnosis-Related Group)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
ECOG PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire)
EPO alfa	Epoetín alfa
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
ESA	Erytropoézu stimulujúce liečivá (angl. Erythropoiesis Stimulating Agents)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
EUMDS	Európsky register myelodysplastického syndrómu (angl. The European Myelodysplastic Syndromes Registry)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FACT-An	Dotazník funkčného hodnotenia liečby rakoviny – anémia (angl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia)
FEM	Farmakoeconomický model
FER	Farmakoeconomický rozbor
G-CSF	Faktor stimulujúci granulocytové kolónie (angl. Granulocyte Colony Stimulating Factor)
GHS-QoL	Celkový zdravotný stav, kvalita života (angl. Global Health Status Quality of Life)
HDP	Hrubý domáci produkt
Hb	Hemoglobín
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HrMDS	Myelodysplastický syndróm vysokého rizika (angl. High-risk myelodysplastic syndrome)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
IO	Indikačné obmedzenie
IPSS	Medzinárodný prognostický skórovací systém (angl. International Prognostic Scoring System)
IPSS-R	Revidovaný medzinárodný prognostický skórovací systém (angl. Revised International Prognostic Scoring System)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)
IU	Medzinárodné jednotky (angl. International Units)
IWG	Medzinárodná pracovná skupina (angl. International Working Group)
KM	Kaplan-Meier
LUS	Luspatercept
MDS	Myelodysplastický syndróm (angl. myelodysplastic syndrome)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

OR	Pomer šancí (angl. Odds Ratio)
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RBC	Červené krvinky (angl. Red Blood Cell)
RBC TI	Nezávislosť od RBC transfúzií (angl. RBC Transfusion Independence)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
SAE	Závažné nežiaduce udalosti (angl. Serious Adverse Events)
sEPO	Sérový erytropoetín
SL	Následná liečba (angl. Subsequent Line)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠDTP	Štandardné diagnostické a terapeutické postupy
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (angl. Treatment-emergent AEs)
TE EOI	Sledované udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-emergent Events of Interest)
TGF- β	Transformujúci rastový faktor- β (angl. Transforming Growth Factor- β)
TTD	Čas do ukončenia liečby (angl. Time To Treatment Discontinuation)
TTO	Metóda TTO (angl. Time Trade-Off)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organization)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	01.08.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	27.01.2026 - 25.2.2026 (26.01.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 25.02.2026)
Prerušenie konania č. 2 (počas NIHO hodnotenia)	18.06.2026 - 17.7.2026 (17.06.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 17.07.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	11.09.2026
Celkové trvanie hodnotenia	347 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.
 Mgr. Veronika Medová, PhD
 Mgr. Nina Kráľovič, PhD.
 Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.
 Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: KJ je autorkou klinickej časti hodnotenia (časti 3, 4 a 7); VM je autorkou ekonomickej časti hodnotenia (časti 5 a 6); NK a DD supervízovali medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); IP supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	MUDr. Erika Gondová Rauschová
	Odborníčka B:	MUDr. Natália Štecová
	Odborníčka C:	MUDr. Stanislava Fliegová

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
 Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Janáková K., Medová V., Kráľovič N., Dobrovodský D., Piovarči I.: Liečivo luspatercept (Reblozyl) na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika v 1. línii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L198; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

O osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Myelodysplastické syndrómy. • MKCH-10²: D46.9. Populácia podľa EMA³: • Reblozyl je indikovaný dospelým na liečbu anémie závislej od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Reblozyl je indikovaný dospelým na liečbu anémie závislej od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika, ktorí neboli v minulosti liečení ESA. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: Onkológ, Hematológ, Internista
Intervencia (Intervention)	
	Luspatercept (LUS) • je rekombinantný fúzny proteín, ktorý má väzbou na vybrané ligandy superrodiny transformujúceho rastového faktora-β (z angl. Transforming Growth Factor-β, TGF-β) a špecifické endogénne ligandy inhibovať Smad2/3 signalizáciu, čo má viesť k dozrievaniu erytroidných buniek prostredníctvom expanzie a diferenciácie normoblastov (nezrelý erytrocyt) v kostnej dreni a obnoviť účinnú erytropoézu. • Odporúčaná začiatková dávka LUS je 1 mg/kg podávaná subkutánne (s. c.) každé 3 týždne. Rozsah odporúčanej požadovanej koncentrácie hemoglobínu (Hb) sa pohybuje od 10 g/dl do 12 g/dl. Pri neadekvátnej odpovedi je možné zvýšenie dávky a v prípade zvýšenia hladiny Hb > 2 g/dl do 3 týždňov v porovnaní s hladinou Hb pri predchádzajúcej dávke bez podávania transfúzie sa má dávka LUS znížiť.
Komparátor (Comparator)	
	Epoetín alfa (EPO alfa)

² MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

³ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) (OS uvádzame vždy) Morbidita - Odpoveď na liečbu Kvalita života HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Podklady pre hodnotenie zahraničnej HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcie (SÚKL⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 09.10.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli 16.10.2025 oslovení vybraní krajskí odborníci a vybraní klinickí odborníci pre hematológiu. Do hodnotenia sa zapojili 3 klinické odborníčky, ktoré dodali vyplnený dotazník a zároveň odpovedali na doplňujúce otázky formou emailu v priebehu hodnotenia.

Pacientska organizácia občianske združenie (OZ) LyL bola kontaktovaná 16.10.2025, v priebehu hodnotenia však neodpovedala.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Myelodysplastické neoplazmy, pôv. myelodysplastické syndrómy (z angl. Myelodysplastic Syndromes, MDS; d. g. D46.9 podľa MKCH-10⁷), sú klonálne hematopoetické malignity, ktoré spôsobujú morfológickú dyspláziu kostnej drene a neúčinnú hematopoézu, ktorá vedie k cytopéniám periférnej krvi. Diagnóza MDS môže byť náročná kvôli veľkému množstvu ďalších príčin cytopénií: presná diagnóza vyžaduje integráciu klinických znakov s morfológiou kostnej drene a periférnej krvi, imunofenotypizáciou a genetickým testovaním.

Patofyziológia MDS má viacstupňový proces zahŕňajúci cytogenetické zmeny, génové mutácie alebo oboje, s rozsiahlou hypermetyláciou génov v pokročilých štádiách.

U tretiny pacientov sú MDS spojené s progresiou do akútnej myeloidnej leukémie (AML), pri ktorej je výskyt blastov (nezrelých krvných buniek) > 20 % v kosnej dreni alebo v periférnej krvi.

Klasifikácia MDS [2, 3, 4, 5]

Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization, WHO) v 5. edícii klasifikácie hematolymfatických nádorov klasifikuje MDS na základe definujúcich genetických abnormalít a morfológie (Obrázok 1).

⁷ MKCH-10 - Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia

Obrázok 1: Klasifikácia a definujúca charakteristika MDS podľa WHO, 2022

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation ^a (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		

^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for *SF3B1* mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.

^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.

BM bone marrow, PB peripheral blood, cnLOH copy neutral loss of heterozygosity.

Zdroj: [2]

MDS je klasifikovaná taktiež podľa prognózy pacientov podľa Medzinárodného prognostického skórovacieho systému (z angl. International Prognostic Scoring System, IPSS). Podľa IPSS je možná klasifikácia pacientov do štyroch podskupín rizika progresie do AML: veľmi nízke, nízke, stredné a vysoké. Hodnotenie je na základe podielu blastov v kostnej dreni, počtu cytopénií a cytogenetiky. Vo všeobecnosti k faktorom predikujúcim horšiu prognózu patrí vysoké percento blastov v kostnej dreni, rastúci počet a význam cytopénií a genetických abnormalít.

IPSS bol revidovaný (IPSS-R), pričom tiež používa hodnotenie na základe cytogenetických abnormalít, cytopénií a počtu blastov, ale s novými hraničnými hodnotami. Systém IPSS-R definuje 5 kategórií rizika: veľmi nízke, nízke, stredné, vysoké a veľmi vysoké (Obrázok 2). Prítomnosť, prípadne závažnosť jednotlivých prognostických faktorov má pridelené skóre, ktorých sčítaním sa stanovuje celkové skóre IPSS-R (Obrázok 3). Prognostické faktory v skórovacom systéme IPSS-R boli hodnotené u pacientov, ktorí dostávali len podpornú liečbu. Odhadované priemerné prežívanie v príslušných rizikových kategóriách IPSS-R sa pohybuje od 0,8 do 8,8 roka (Obrázok 4).

Obrázok 2: Rizikové kategórie a zodpovedajúce skóre rizika IPSS-R

Risk category	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediate	> 3-4.5
High	> 4.5-6
Very high	> 6

Zdroj: [5]

Obrázok 3: Hodnoty jednotlivých prognostických variabilných pre výpočet skóre IPSS-R

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2% < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50- < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

— Indicates not applicable.

BM blast – blasty v kostnej dreni (z angl. Bone Marrow Blast), ANC – absolútny počet neutrofilov (z angl. Absolute Neutrophil Count)

Zdroj: [5]

Obrázok 4: Prognóza podľa kategórie rizika IPSS-R

	No. of patients	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Patients, %	7012	19	38	20	13	10
Survival, all*		8.8 (7.8-9.9)	5.3 (5.1-5.7)	3.0 (2.7-3.3)	1.6 (1.5-1.7)	0.8 (0.7-0.8)
Hazard ratio (95% CI)		0.5 (0.46-0.59)	1.0 (0.93-1.1)	2.0 (1.8-2.1)	3.2 (2.9-3.5)	8.0 (7.2-8.8)
Patients, %	6485	19	37	20	13	11
AML/25%*†		NR (14.5-NR)	10.8 (9.2-NR)	3.2 (2.8-4.4)	1.4 (1.1-1.7)	0.73 (0.7-0.9)
Hazard ratio (95% CI)		0.5 (0.4-0.6)	1.0 (0.9-1.2)	3.0 (2.7-3.5)	6.2 (5.4-7.2)	12.7 (10.6-15.2)

NR indicates not reached.
 *Medians, years (95% CI), $P < .001$.
 †Median time to 25% AML evolution (95% CIs), $P < .001$.

Zdroj: [5]

Rizikové faktory ochorenia [1, 6]

MDS sa všeobecne vyskytujú u starších ľudí, priemerný vek pri diagnóze je 65 – 70 rokov. Menej ako 10 % pacientov je v čase diagnózy mladších ako 50 rokov.

Príčina vzniku MDS je známa iba v 15 % prípadov. Vrodená predispozícia MDS je evidentná pri tretine pediatrických prípadov, vrátane detí s Downovým syndrómom, Fanconiho anémiou a neurofibromatózou. U dospelých je dedičná predispozícia menej častá, ale mala by sa vyšetriť u mladých dospelých alebo v rodinách s výskytom MDS, AML alebo aplastickej anémie.

Medzi rizikové faktory patrí predchádzajúca liečba chemoterapiou (najmä alkylačnými činidlami a purínovými analógmi), rádioterapia a fajčenie tabaku. Medzi rizikové faktory patrí expozícia benzénu a jeho derivátom a zvýšený výskyt MDS je tiež u poľnohospodárskych a priemyselných pracovníkov v dôsledku vystavenia pesticídov, herbicídov a hnojív.

Sekundárne MDS, teda terapiou indukované MDS, vznikajú v dôsledku liečby primárnych nádorov alebo autoimunitných chorôb cytostatikami a majú vo všeobecnosti zlú prognózu v dôsledku komplexných cytogenetických nálezov.

Závažnosť a symptómy [1]

Klinické prejavy MDS sú nešpecifické a sú najmä výsledkom cytopénii. Významný vplyv má anémia, ktorá je u mnohých pacientov symptomatická a vedie k únave, zlej kvalite života a destabilizácii kardiovaskulárnych ochorení. Trombocytopénia je často spojená s dysfunkciou krvných doštičiek, čo môže viesť ku krvácaným príznakom aj pri stredne závažnej trombocytopénii. Častejšie môže dôjsť k vzniku infekcií (najmä gramnegatívnymi bacilmi, grampozitívnymi kokmi a hubami) už pri stredne závažnej neutropénii v dôsledku porúch funkcie neutrofilov.

Mnohí pacienti s MDS môžu mať poruchy imunity, vrátane recidivujúcej polychondritídy, vaskulitídy a séronegatívnej polyartritídy.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ESMO 2020 [7]

Liečba MDS je podľa Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) z roku 2020 odporúčaná na základe rizika pacienta podľa IPSS-R a prítomnosti cytopénie.

Chronické transfúzie červených krviniek (z angl. Red Blood Cell, RBC) možno považovať za jedinou liečbu anémie u pacientov s MDS s veľmi nízkym, nízkym alebo stredným rizikom (ďalej len nižšie riziko). Pri veľkom počte transfúzií RBC môže dôjsť k toxicite v dôsledku nadmernej koncentrácie železa, preto môže byť potrebná chelatačná liečba.

V prvej línii liečby anémie pacientov s MDS bez delécie časti dlhého ramena chromozómu 5 (5q delécia) s nižším rizikom sú odporúčané erytropoézu stimulujúce liečivá (z angl. Erythropoiesis Stimulating Agents, ESA), teda rekombinantný erythropoetín (EPO), darbopoetín (DPO), methoxypolyetylén-glykol-epoetín beta. Účinnosť ESA je možné podporiť faktorom stimulujúcim granulocytové kolónie (z angl. Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF). Je možné tiež použiť liečivá odporúčané pre 2. líniu liečby, antitymocytové globulíny (z angl. Antithymocyte Globulin, ATG) ± cyklosporín u pacientov do 65 – 70 rokov a predpokladom odpovede na liečbu ATG. Iná odporúčaná liečba v druhej línii je azacitidín, lenalidomid ± EPO alebo luspatercept (LUS). U pacientov s deléciou 5q je odporúčaná liečba lenalidomidom. Podrobný postup pri liečbe MDS s nižším rizikom podľa ESMO je na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Liečba MDS s veľmi nízkym, nízkym alebo stredným rizikom podľa odporúčaní ESMO, 2020

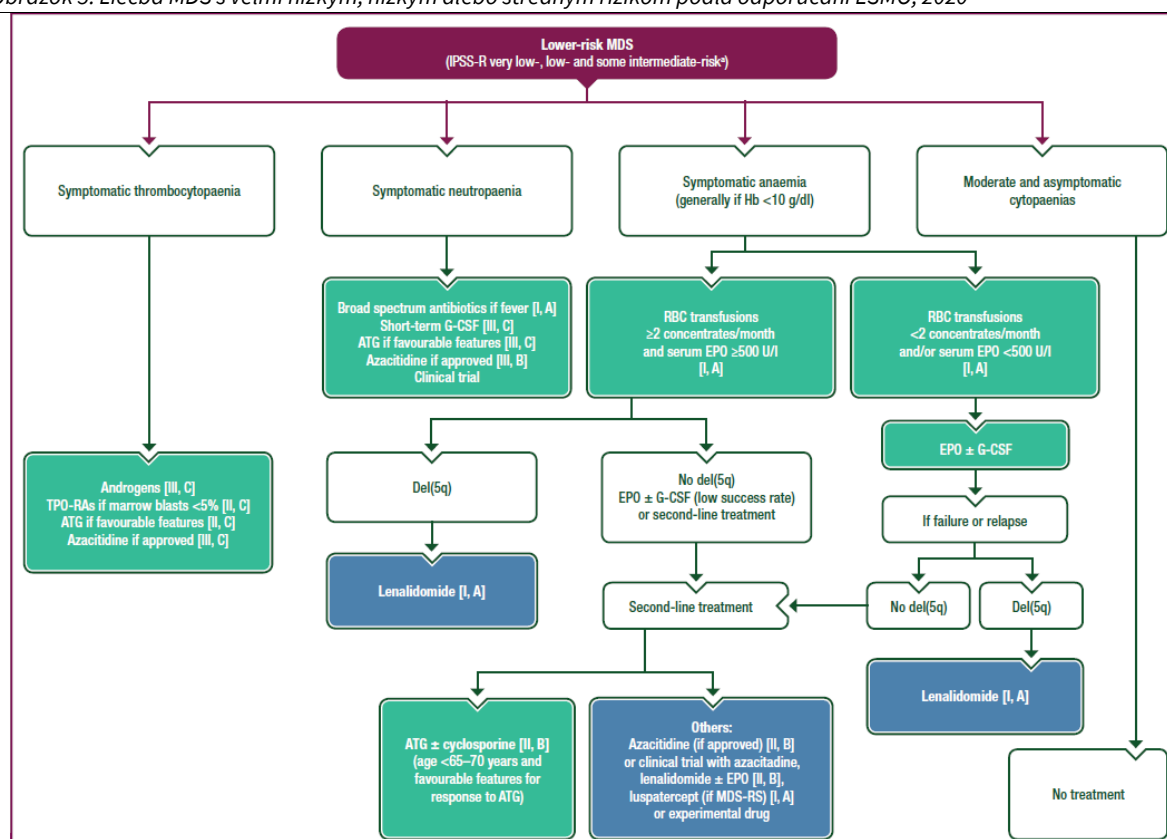


Figure 3. Treatment algorithm for lower-risk MDS.

ATG, antithymocyte globulin; EPO, erythropoietin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; Hb, haemoglobin; IPSS-R, revised international prognostic scoring system; MDS, myelodysplastic syndromes; MDS-RS, myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts; RBC, red blood cell; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist.

* For IPSS-R intermediate-risk MDS patients, whether they should initially receive treatment for lower-risk MDS or higher-risk MDS is also based on other factors including age, comorbidities, importance of cytopaenias, somatic mutations, effect of first-line treatment, etc.

Zdroj: [7]

Liečba pri MDS s veľmi vysokým, vysokým alebo stredným rizikom podľa odporúčaní ESMO je uvedená na obrázku nižšie (Obrázok 6). V prípade vhodnosti pacienta a dostupnosti donora je odporúčaná alogénna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Allogenic Stem Cell Transplant, allo-SCT). V prípade, že pacient nie je vhodný na allo-SCT alebo nie je k dispozícii vhodný darca, pacient môže byť liečený chemoterapiou, azacitidínom alebo podpornou liečbou (z angl. Best Supportive Care, BSC).

Obrázok 6: Liečba MDS s veľmi vysokým, vysokým a stredným rizikom podľa odporúčaní ESMO, 2020

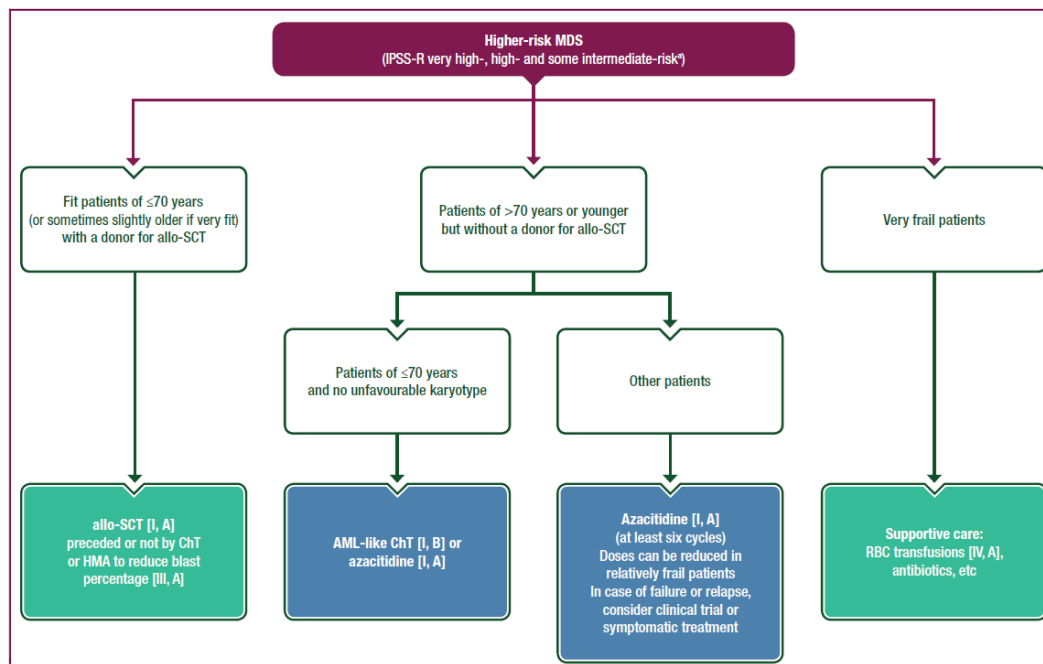


Figure 2. Treatment algorithm for higher-risk MDS.

allo-SCT, allogeneic stem cell transplant; AML, acute myeloid leukaemia; ChT, chemotherapy; HMA, hypomethylating agent; IPSS-R, revised international prognostic scoring system; MDS, myelodysplastic syndromes; RBC, red blood cell.

* For IPSS-R intermediate-risk MDS patients, whether they should initially receive treatment for lower-risk MDS or higher-risk MDS is also based on other factors including age, comorbidities, importance of cytopenias, somatic mutations, effect of first-line treatment, etc.

Zdroj: [7]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa DR odporúčania medzinárodných smerníc nie sú na Slovensku plošne uplatňované kvôli limitáciám v dostupnosti molekulárnej diagnostiky a diagnostickej štandardizácie v centrách aj mimo centier. V súčasnosti je Ministerstvom zdravotníctva vydaný Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku u MDS [8], avšak nie je jasné do akej miery je postup využívaný. Dve klinické odborníčky uviedli, že pre liečbu MDS nie sú publikované Štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP), klinická odborníčka B uviedla, že ŠDTP sú publikované avšak nie sú aktuálne.

Usmernenie liečby hematologických ochorení v Česku a na Slovensku bolo ucelene publikované v roku 2022 v Červenej knihe – Léčebné postupy v hematologii [9]. Postupy pre MDS boli aktualizované k 03/2023 [10] a liečba anémie pri chronickom ochorení bola aktualizovaná k 01/2025 [11]. Odporúčané postupy liečby pri MDS s nižším rizikom sú v súlade s postupmi ESMO.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Luspatercept (LUS) je rekombinantný fúzny proteín, ktorý má väzbou na vybrané ligandy superrodiny transformujúceho rastového faktora- β (z angl. Transforming Growth Factor- β , TGF- β) a špecifické endogénne ligandy inhibovať Smad2/3 signalizáciu, čo má viesť k dozrievaniu erytroidných buniek prostredníctvom expanzie a diferenciácie normoblastov (nezrelý erytrocyt) v kostnej dreni a obnoviť účinnú erytropoézu. Pri MDS je Smad2/3 signalizácia abnormálne vysoká [12].

Dávkovanie LUS [12]:

Pred každým podaním LUS sa má u pacientov zhodnotiť hladina hemoglobínu (Hb). V prípade, že sa transfúzia RBC vykoná pred podaním liečiva, na účely stanovenia dávky sa musí zohľadniť hladina Hb pred transfúziou.

Odporúčaná začiatková dávka LUS je 1 mg/kg podávaná subkutánne (s. c.) každé 3 týždne. Rozsah odporúčanej požadovanej koncentrácie Hb sa pohybuje od 10 g/dl do 12 g/dl. Pri neadekvátnej odpovedi je možné zvýšenie dávky nasledovne:

- ak pacient minimálne po 2 po sebe idúcich dávkach 1 mg/kg nie je bez transfúzie RBC alebo nedosahuje koncentráciu Hb ≥ 10 g/dl a zvýšenie Hb je < 1 g/dl sa má dávka zvýšiť na 1,33 mg/kg,
- ak pacient minimálne po 2 po sebe idúcich dávkach 1,33 mg/kg nie je bez transfúzie RBC alebo nedosahuje koncentráciu Hb ≥ 10 g/dl a zvýšenie Hb je < 1 g/dl sa má dávka zvýšiť na 1,75 mg/kg.

Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako každých 6 týždňov (2 podania) a maximálna dávka nesmie presiahnuť 1,75 mg/kg každé 3 týždne. Dávka sa nemá zvýšiť hneď po oddialení dávky.

V prípade zvýšenia hladiny Hb > 2 g/dl do 3 týždňov v porovnaní s hladinou Hb pri predchádzajúcej dávke bez podávania transfúzie sa má dávka LUS znížiť o jednu úroveň dávky, teda z 1,75 mg/kg na 1,33 mg/kg, z 1,33 mg/kg, na 1 mg/kg a z 1 mg/kg na 0,8 mg/kg.

Ak je hladina Hb ≥ 12 g/dl bez podávania transfúzie po dobu najmenej 3 týždňov, podanie dávky sa má oddialiť, pokiaľ sa nedosiahne hladina Hb ≤ 11 g/dl. Ak dôjde k súbežnému rýchlemu zvýšeniu hladiny Hb oproti hladine Hb pri predchádzajúcej dávke (> 2 g/dl do 3 týždňov bez podávania transfúzie), po oddialení podania dávky sa má zväziť zníženie dávky o jednu úroveň. Dávka nemá byť znížená na menej ako 0,8 mg/kg.

Dávkovanie DR je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC).

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Reblozyl má status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) [13].

Reblozyl je indikovaný dospelým na liečbu anémie závislej od transfúzie v dôsledku MDS veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika [12].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Reblozyl v súčasnosti nie je kategorizovaný. DR uvádza, že od 01/2023 je Reblozyl na Slovensku dostupný pre pacientov podľa terapeutických indikácií v SPC v rámci systému DRG (z angl. Diagnosis-Related Group), teda je hradný nad rámec kategorizácie. Ambulantné podanie LUS v súčasnosti nie je dostupné [3].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje dôvernú úhradu za balenie lieku Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok (plv ino 1x25 mg) na parenterálne podanie vo výške ■■■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■■■ % z navrhovanej maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne (ÚZP) 987,74 €/balenie a za balenie lieku Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok (plv ino 1x75 mg) na parenterálne podanie vo výške ■■■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■■■ % z navrhovanej maximálnej výšky ÚZP 2 943,37 €/balenie.

Navrhované indikačné obmedzenie (IO):

„Reblozyl je indikovaný dospelým na liečbu anémie závislej od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrémov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika, ktorí neboli v minulosti liečení ESA.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: Onkológ, Hematológ, Internista“

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

- DR navrhované IO je užšie ako uvedené v SPC, keďže špecifikuje výhradné použitie LUS v prvej línii liečby pred liečbu ESA.
- DR nežiada pre liek Reblozyl uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa ustanovenia § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011, keďže je v súčasnosti dostupná liečba v požadovanej indikácii.
- Podľa vyjadrení klinických odborníkov nie je LUS používaný nad rámec indikácie SPC.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

DR považuje za relevantný komparátor liečbu ESA, konkrétne epoetín alfa (EPO alfa). Podľa DR je liečba ESA súčasným medzinárodným štandardom farmakologickej liečby v danej indikácii.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

NIHO považuje EPO alfa za relevantný komparátor v súlade s výberom DR.

V súčasnosti je dostupných viacero liekov, ktoré sú rekombinantnou (syntetickou) formou ľudského erytropoetínu, napr. epoetín alfa, epoetín beta, epoetín theta a iné. Akceptujeme epoetín alfa ako hlavný komparátor pre potreby hodnotenia, keďže predpokladáme podobnú účinnosť jednotlivých foriem EPO. Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) je uvedená spotreba za EPO v roku 2023, bez špecifikácie jednotlivých foriem, v relevantnom počte u pacientov⁸ s MDS (n = 238) [14]. Na základe indikačného obmedzenia (IO) je EPO indikovaný na liečbu anémie u pacientov s MDS [15], avšak EPO alfa je podľa SPC jediným dostupným epoetínom s indikáciou liečby symptomatickej anémie u pacientov s MDS [16].

Epoetín alfa (EPO alfa) je rekombinantnou (syntetickou) formou ľudského erytropoetínu. Erytropoetín je glykoproteínový hormón (rastový faktor) produkovaný najmä obličkami v reakcii na hypoxiu a je kľúčovým regulátorom tvorby erytrocytov. EPO sa podieľa na všetkých fázach vývoja erytroidných buniek a jeho hlavný účinok je na úrovni erytroidných prekursorov. Keď sa EPO naviaže na jeho receptor na povrchu buniek, aktivuje dráhy transdukcie signálov, ktoré ovplyvňujú apoptózu, a stimulujú množenie erytroidných buniek.

EPO alfa sa pri liečbe MDS má podávať pacientom so symptomatickou anémiou (s hladinou hemoglobínu ≤ 10 g/dl). Odporúčaná začiatková dávka EPO je 450 medzinárodných jednotiek (z angl. International Units, IU)/kg (maximálna celková dávka je 40 000 IU) podávaná subkutánne, raz týždenne a medzi dávkami musí byť prinajmenšom 5-dňový odstup. Má sa vykonať vhodná úprava dávkovania s cieľom udržať hladiny hemoglobínu v cieľovom rozsahu v rozmedzí 10 g/dl až 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l). Začiatková erytroidná odpoveď sa má vyhodnotiť 8 až 12 týždňov po zahájení liečby. Zvýšenie a zníženie dávky sa má vykonávať postupne po dávkovacích intervaloch: 337,5 IU/kg, 450 IU/kg, 787,5 IU/kg a 1 050 IU/kg.

Podľa IO je erytropoetín indikovaný pri anémii u pacientov s hematologickými poruchami proliferácie alebo maturácie erytrocytového radu (MDS, aplastická anémia, stav po transplantácii krvotvorných buniek) [15].

Podľa SPC je EPO alfa indikovaný na liečbu symptomatickej anémie (hladina hemoglobínu ≤ 10 g/dl) u dospelých pacientov z nízkorizikovej alebo strednerizikovej skupiny 1 s primárnym MDS s nízkou koncentráciou sérového erytropoetínu (< 200 mU/ml) [16].

Všetky klinické odborníčky v odborných vstupech považujú EPO alfa za relevantný komparátor.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory lenalidomid, azacitidín, darbopoetín alfa, metoxypolyetylén glykol-epoetín beta.

Za relevantný komparátor nepovažujeme lenalidomid, keďže podľa IO nie je hrazený pri MDS [15] a podľa dát NCZI ho užíval v roku 2023 jeden pacient s MDS [14].

Azacitidín, je podľa IO určený pre pacientov so stredne a vysokorizikovým MDS, čo sa čiastočne prekrýva s požadovaným IO, avšak podľa dát NCZI ním bol liečený relatívne malý počet pacientov s MDS (n = 38), preto ho nepovažujeme za relevantný komparátor [14].

Darbopoetín alfa nepovažujeme za relevantný komparátor pre hodnotenie, keďže podľa dát NCZI ním bol liečený len malý počet pacientov (n = 28) [14], hoci jeho IO je v súlade s požadovanou indikáciou intervencie [15].

Za relevantný komparátor nepovažujeme metoxypolyetylén glykol-epoetín beta keďže podľa IO nie je hrazený a podľa dát NCZI ani nebol v roku 2023 podávaný pacientom s MDS [14, 15].

⁸ DR odhaduje, že pri incidencii 4,88 pacienta/100-tisíc obyvateľov je na Slovensku 260 pacientov s MDS

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03682536	COMMANDS	LUS	EPO alfa	182:181	prebieha

Zdroj: [17]

4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia COMMANDS [3, 17, 18]

Štúdia COMMANDS (NCT03682536) je randomizovaná, medzinárodná, multicentrická, otvorená, štúdia fázy 3 do ktorej mohli byť zaradení pacienti od 18 rokov s MDS s veľmi nízkym, nízkym alebo stredným rizikom podľa IPSS-R, ktorí neboli liečení ESA. Plánované ukončenie štúdie je 09/2027.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu LUS alebo EPO alfa. Pacienti boli do ramien stratifikovaní na základe počiatkovej transfúznej záťaže (počet podaných jednotiek erytrocytov), hladiny endogénneho sérového EPO a stavu prstencových sideroblastov v kostnej dreni (pozitívny vs. negatívny). Pozitívny stav prstencových sideroblastov bol definovaný ako $\geq 15\%$ prstencových sideroblastov v kostnej dreni alebo $\geq 5\%$, ak bola prítomná mutácia SF3B1.

Pacienti v ramene s LUS mali iniciačnú dávku 1,0 mg/kg s. c. každé 3 týždne (Q3W). Dávka mohla byť zvýšená postupne na 1,33 mg/kg resp. 1,75 mg/kg. Dávka LUS mohla byť postupne pacientovi aj znižovaná z 1,0 mg/kg na 0,8 mg/kg, ďalej na 0,6 mg/kg a až na 0,45 mg/kg.

Pacienti v ramene EPO alfa mali začiatkovú dávku 450 IU/kg (maximálna dávka 40 000 IU/kg) formou s. c. injekcie každý týždeň (QW). Dávka mohla byť zvýšená postupne na 787,5 IU/kg až na 1 050 IU/kg (maximálna dávka 80 000 IU).

Len pacienti s klinickým prínosom (definovaným ako zníženie transfúznej potreby o ≥ 2 jednotky erytrocytov na 8 týždňov oproti východiskovej hodnote) pokračovali v liečbe po primárnej analýze (po 24 týždňoch). Pacienti bez klinického prínosu alebo s progresiou ochorenia podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny (z angl. International Working Group, IWG) z roku 2006 [19] ukončili liečbu a prešli do fázy sledovania po liečbe.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Calgene Corporation, ktorá je súčasťou spoločnosti Bristol Myers Squibb (DR).

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [17, 18]

OS (z angl. Overall Survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidita [17, 18]

Primárnym ukazovateľom v štúdií COMMANDS bola **odpoveď na liečbu definovaná ako nezávislosť od RBC transfúzií** (z angl. Transfusion Independence, **RBC TI**) ≥ 12 po sebe idúcich týždňov (pacienti nedostali žiadnu transfúziu RBC) a s priemerným zvýšením hemoglobínu o $\geq 1,5$ g/dl oproti východiskovým hodnotám počas prvých 24 týždňov liečby. Hodnotená bola tiež odpoveď RBC TI ≥ 24 po sebe idúcich týždňov a celkové trvanie odpovede na liečbu. Použité boli len hodnoty Hb, ktoré boli najmenej 14 dní po transfúzii, pokiaľ sa do 3 dní po vyhodnotení Hb neuskutočnil ďalšia transfúzia. Ak došlo k transfúzii do 3 dní, použila sa hodnota Hb aj keď je < 14 dní po predchádzajúcej transfúzii.

Kvalita života [17, 18]

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

FACT-An (z angl. The Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia) dotazník so 47 otázkami hodnotenými na 5-bodovej Likertovej škále od 0 (vôbec) do 4 (veľmi). Nižšie skóre znamená horšiu kvalitu života v 5 oblastiach:

- fyzická oblasť (7 otázok, skóre 0 – 28),
- sociálna/rodinná oblasť (7 otázok, skóre 0 – 28),
- emocionálne prežívanie (6 otázok, skóre 0 – 24),
- funkčné prežívanie (7 otázok, skóre 0 – 28)
- symptómy spojené s anémiou (20 otázok, skóre 0 – 80).

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá [17, 18]

Do štúdie mohli byť zapojení pacienti od 18 rokov, ktorí mali diagnostikované MDS podľa WHO klasifikácie a ktorí mali veľmi nízke, nízke alebo stredné riziko podľa IPSS-R a mali < 5 % blastov v kostnej dreni. Pacienti museli mať endogénny sérový erytropoetín (sEPO) < 500 U/l. Pacienti museli byť závislí od RBC transfúzií (2 – 6 jednotiek / 8 týždňov koncentrovaných RBC) aspoň 8 týždňov pred randomizáciou. Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 – 2.

Do štúdie nemali byť zaradení pacienti s klinicky významnou anémiou v dôsledku nedostatku železa, vitamínu B12 alebo folátu, pacienti s autoimunitnou alebo dedičnou hemolytickou anémiou, alebo pacienti s anémiou vyvolanou krvácaním, sekvenciáciou alebo liečbou. Pacienti nemali mať v anamnéze diagnózu AML.

Opis populácie [20]

Opis základnej charakteristika patientskej populácie v štúdií COMMANDS je na obrázku nižšie (Obrázok 7).

Obrázok 7: Základná charakteristika pacientskej populácie v štúdiu COMMANDS

	Luspatercept group (n=182)	Epoetin alfa group (n=181)
Age, years	74 (68–80)	74 (69–80)
Gender		
Male	109 (60%)	92 (51%)
Female	73 (40%)	89 (49%)
WHO 2016 classification of myelodysplastic syndromes		
Myelodysplastic syndromes with single lineage dysplasia	1 (1%)	4 (2%)
Myelodysplastic syndromes with multiple lineage dysplasia	50 (27%)	47 (26%)
Myelodysplastic syndromes with single lineage dysplasia and ring sideroblasts	2 (1%)	6 (3%)
Myelodysplastic syndromes with multiple lineage dysplasia and ring sideroblasts	127 (70%)	118 (65%)
Myelodysplastic syndromes or myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis	2 (1%)	5 (3%)
Missing data	0	1 (1%)
IPSS-R myelodysplastic syndromes risk category		
Very low	16 (9%)	17 (9%)
Low	130 (71%)	133 (73%)
Intermediate	34 (19%)	29 (16%)
High	1 (1%)	0
Missing data	1 (1%)	2 (1%)
Pretransfusion haemoglobin concentration, g/dL		
Median	7.8 (7.1–8.2)	7.8 (7.1–8.3)
<8	110 (60%)	108 (60%)
≥8	72 (40%)	73 (40%)
Red blood cell transfusion burden, units per 8 weeks		
Median	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)
<4	118 (65%)	111 (61%)
≥4	64 (35%)	70 (39%)
Platelet count, × 10 ⁹ platelets per L	230 (155–305)	236 (143–324)
Serum erythropoietin concentration, U/L		
Median	77.2 (41.0–184.8)	85.4 (40.6–177.3)
≤200	145 (80%)	144 (80%)
>200 to <500	37 (20%)	37 (20%)

Zdroj: [20]

4.1.4 Čas analýzy dát

Ukončenie zberu dát (z angl. Data Cut-Off, DCO) pre hodnotenie primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov počas 1. – 24. týždňa bol 31. marec 2023. Medián sledovania bol v ramene s LUS 17,2 mesiaca a v ramene EPO alfa 16,9 mesiaca pre primárny ukazovateľ a 21,4 mesiaca v ramene s LUS a 20,3 mesiaca v ramene s EPO alfa pre hodnotenie bezpečnosti [20]. DCO pre sekundárne ukazovatele a analýzy hodnotené počas 1. – 48. týždňa a pre bezpečnostnú analýzu bol 22. september 2023, pri ktorom bol medián sledovania v ramene LUS 21,4 mesiaca a v ramene s EPO alfa 20,3 mesiaca [21]. Publikované boli aj výsledky z príbežnej (z angl. Interim) analýzy dát, ktorá bola vykonaná na 301 pacientoch, ktorých liečba trvala aspoň 24 týždňov alebo ukončili liečbu skôr [22].

V roku 2025 boli publikované aktualizované výsledky s dlhším sledovaním zamerané na celkové prežívanie a dlhodobé výsledky v ukazovateľoch transfúznej nezávislosti s DCO 7. február 2025 a 6. október 2025. Tieto výsledky boli DR dodané v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2. Medián sledovania bol pri najnovšom DCO 10/2025 v ramene LUS 35,9 mesiaca a v ramene EPO alfa 30,8 mesiaca [23]. Z najnovšieho DCO nižšie reportujeme výsledky pre OS a dostupné ukazovatele bezpečnosti.

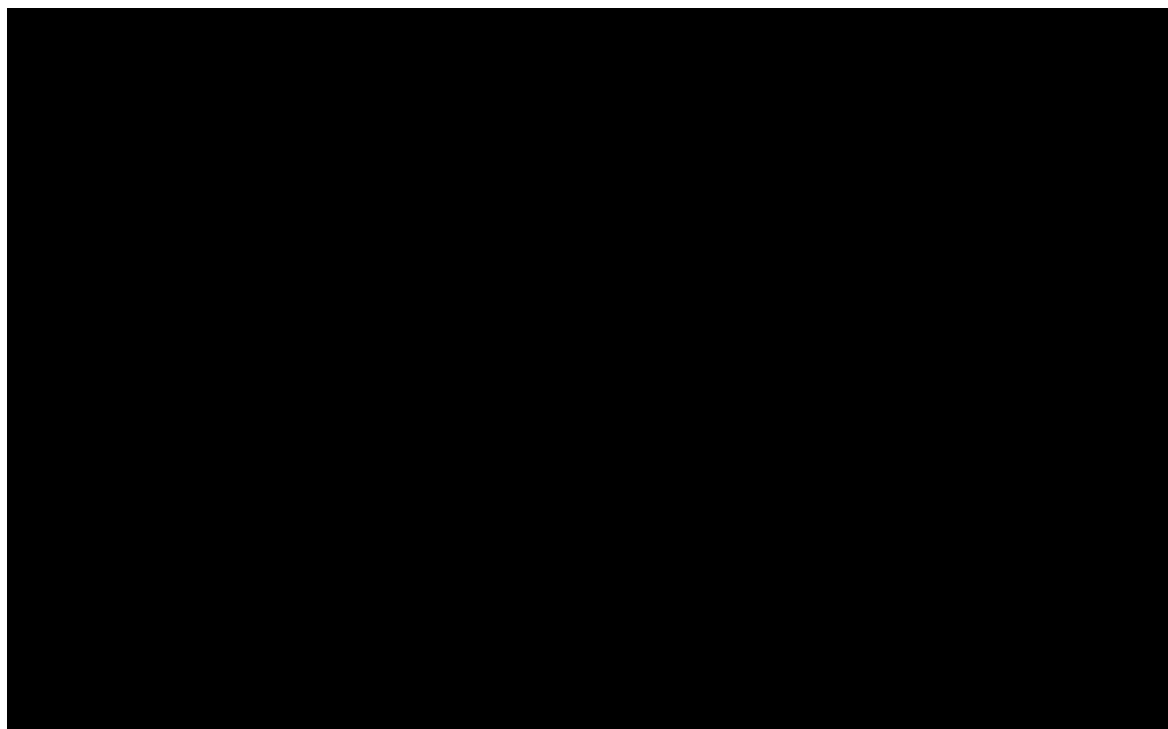
4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

Pri DCO 10/2025 došlo k úmrtiu 66 (36,3 %) pacientov v ramene LUS a 77 (42,5 %) pacientov v ramene EPO alfa. Medián OS v ramene LUS nebol dosiahnutý a v ramene EPO alfa bol medián OS 46,0 mesiacov s pomerom rizík HR (z angl. hazard ratio) = 0,78 (95 % CI 0,56 – 1,09; p $\blacksquare$) (Obrázok 8) [23].

Obrázok 8: Kaplan-Meier krivky a podskupinová analýza pre OS v ITT populácii zo štúdie COMMANDS - DCO 10/2025



Zdroj: [24]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Odpoveď na liečbu

Primárny ukazovateľ v patientskej populácii, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention to Treat, ITT) dosiahol pri DCO 03/2023 v ramene s LUS 110 (60 %) pacientov a v ramene s EPO alfa 63 (35 %) pacientov. Spoločný rozdiel rizík (z angl. Common Risk Difference, CRD) pre odpoveď na liečbu bol medzi ramenami 25,4 % (95 % CI 15,8 % – 35,0 %; p < 0,0001). LUS dosiahol voči EPO alfa pomer šancí (z angl. Odds Ratio, OR) 3,1 (95% CI 2,0 – 4,8). Podrobnosti sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 9) [20].

Primárny ukazovateľ pri DCO 09/2023 dosiahol 129 (70,9 %) pacientov v ramene LUS a 78 (43,1 %) pacientov v ramene EPO alfa (p < 0,0001). Hodnota OR pre daný DCO nie je dostupná (Obrázok 10).

Pri DCO 10/2025 nebol primárny ukazovateľ vyhodnotený.

Obrázok 9: Hodnotenie primárneho ukazovateľa v štúdií COMMANDS v ITT populácii a v patientských podskupinách - DCO 03/2023

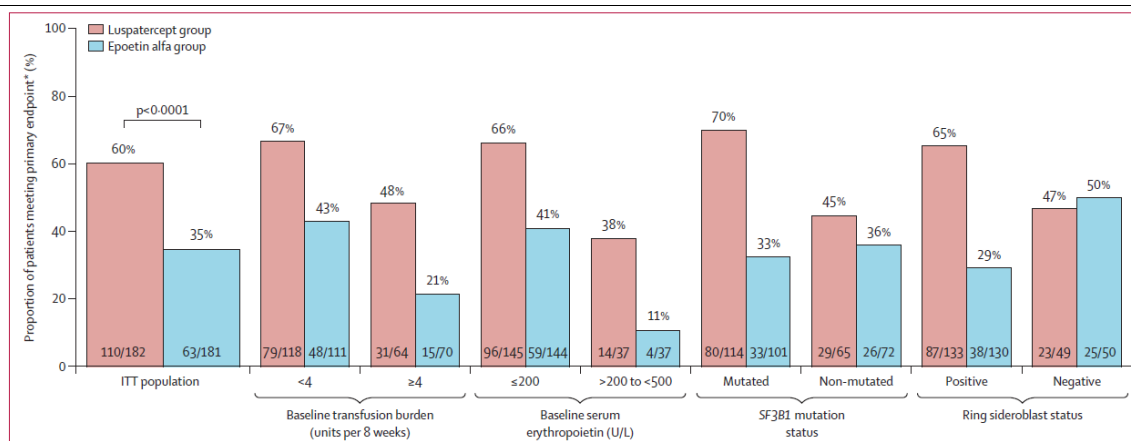
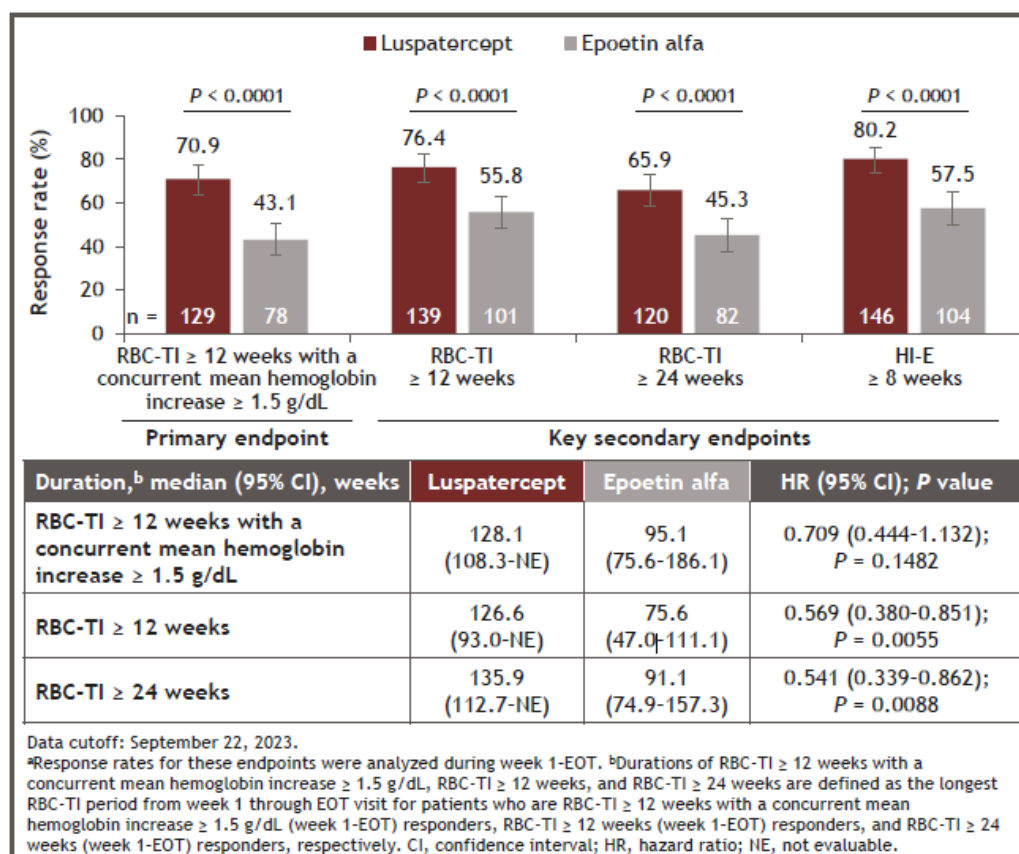


Figure 2: Primary endpoint results in ITT population and subgroups
ITT=intention-to-treat. *Red blood cell transfusion independence lasting at least 12 weeks with a concurrent mean haemoglobin concentration increase of at least 1.5 g/dL during weeks 1–24.

Zdroj: [20]

Obrázok 10: Primárny a sekundárne ukazovatele účinnosti v štúdií COMMANDS - DCO 09/2023



Zdroj: [25]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

EORTC-QLQ-C30 [17]

Tabuľka 3: Priemerná zmena skóre kvality života podľa dotazníka EORTC-QLQ-C30 v 24. týždni oproti východiskovým hodnotám

Ukazovateľ – priemer (štandardná odchýlka)	LUS (n = 125)	EPO alfa (n = 110)
GHS-QoL ⁹	1,7 (16,7)	2,7 (20,99)
Fyzické fungovanie	0,1 (16,32)	4,4 (18,30)
Fungovanie v spoločenskej roli	-1,9 (25,59)	-2,6 (26,92)
Emocionálne fungovanie	2,5 (17,17)	3,4 (18,32)
Kognitívne fungovanie	2,0 (17,79)	0,2 (20,75)
Sociálne fungovanie	-2,9 (20,64)	-0,9 (24,09)
Únava	-1,9 (19,84)	-9,0 (23,77)
Nevoľnosť a zvracanie	2,1 (12,34)	-1,2 (13,11)
Bolesť	-2,1 (25,40)	-1,7 (21,77)
Dyspnoe	-1,6 (22,34)	-8,8 (26,59)
Nespavosť	-4,0 (26,30)	-3,0 (33,95)
Nechutenstvo	-1,1 (23,55)	-0,0 (25,14)
Zápcha	-0,8 (21,36)	0,9 (23,23)
Hnačka	1,6 (14,58)	1,2 (18,58)
Finančné ťažkosti	-0,8 (19,15)	-1,5 (22,75)

Zdroj: [17]

Čas do klinického zlepšenia bol štatisticky významne ($p < 0,05$) v prospech LUS v 5 z 15 domén dotazníka u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby skóre umožňujúce zlepšenie. V doméne únavy bol dosiahnutý pomer rizík HR 1,58 (95 % CI 1,00 – 2,49; $p = 0,048$) v prospech LUS. Výsledky pre ostatné domény nie sú k dispozícii.

FACT-An [17]

Tabuľka 4: Výsledky kvality života spojenej so zdravím podľa dotazníka FACT-An

Zmena voči východiskovým hodnotám – priemer (štandardná odchýlka)	LUS	EPO alfa
v 1. deň 7. týždňa	n = 145	n = 133
	2,1 (17,41)	3,7 (16,43)
v 1. deň 13. týždňa	n = 136	n = 121
	1,8 (20,58)	4,5 (20,36)
v 1. deň 19. týždňa	n = 129	n = 118
	-0,2 (19,30)	3,1 (23,07)
v 1. deň 24. týždňa	n = 137	n = 120
	1,5 (21,39)	2,8 (22,18)

Zdroj: [17]

Pri hodnotení času do klinického zlepšenia bol výsledok štatisticky významne ($p < 0,05$) v prospech LUS v 6 z 10 subškál alebo v celkovom skóre dotazníka u pacientov, ktorí mali východiskové skóre umožňujúce zlepšenie. V anemickej subškále bol dosiahnutý HR 1,76 (95 % CI 1,10 – 2,83; $p = 0,016$) a v subškále únavy HR 1,60 (95 % CI 1,01 – 2,56; $p = 0,042$). U pacientov s rizikom zhoršenia na začiatku liečby bol čas do potvrdeného zhoršenia alebo transfúzie erytrocytov štatisticky významne v prospech LUS v anemickej subškále (HR 0,68; 95 % CI 0,52 – 0,87; $p = 0,003$) aj v subškále únavy (HR 0,70; 95 % CI 0,51 – 0,90; $p = 0,006$). Výsledky pre ostatné subškály nie sú k dispozícii.

⁹ GHS-QoL – Celkový zdravotný stav, kvalita života (z angl. Global Health Status Quality of Life)

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť LUS bola hodnotená na základe štúdie COMMANDS, ktorá je opísaná vyššie v kapitole 4.1.1.

Základná charakteristika štúdií [20, 21, 22]

Bezpečnosť bola hodnotená u populácie pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečiva v štúdii COMMANDS. DCO pre hodnotenie bezpečnosti bolo rovnaké ako pre hodnotenie primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov, teda 31. marec 2023 a 22. september 2023. Publikované boli aj výsledky bezpečnosti z priebežnej analýzy dát, ktorá bola vykonaná na 301 pacientoch, ktorých liečba trvala aspoň 24 týždňov alebo ukončili liečbu skôr.

Hodnotené ukazovatele [17, 18]

Miera progresie do AML, ktorá bola definovaná podľa kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization, WHO) ako $\geq 20\%$ blastov v periférnej krvi alebo kostnej dreni. Progresia pacienta je sledovaná 5 rokov od randomizácie alebo 3 roky od poslednej dávky (ktorékoľvek nastane neskôr).

Miera progresie na MDS s vyšším rizikom, ktoré bolo definované podľa IPSS-R.

Nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events, **AEs**) boli v štúdii definované ako akýkoľvek škodlivý, nezamýšľaný alebo nežiaduci prejav, ktorý sa môže objaviť alebo zhoršiť u účastníka počas štúdie. Mohlo ísť o nové pridružené ochorenie, zhoršujúce sa sprievodné ochorenie, zranenie alebo akékoľvek sprievodné zhoršenie zdravia účastníka štúdie, vrátane hodnôt laboratórnych testov bez ohľadu na etiológiu. Zhoršenie znamenalo klinicky významnú nepriaznivú zmenu vo frekvencii alebo intenzite už existujúceho stavu. AEs boli zaznamenané od podpisu informovaného súhlasu pacienta po 42 dní po poslednej dávke liečiva.

Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events, **SAE**) boli definované ako akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenuou chybou alebo znetvorením, či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [26] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

Ukončenie liečby v dôsledku AEs.

Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-emergent AEs, **TEAEs**) boli definované ako akékoľvek AEs, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva počas obdobia do 42 dní po poslednej dávke liečiva.

Sledované udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-emergent Events of Interest, **TE EOI**) boli definované ako akékoľvek AEs, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva počas obdobia do 42 dní po poslednej dávke liečiva, ako aj závažné nežiaduce udalosti (SAE), o ktorých bol skúšajúci informovaný kedykoľvek po tomto období, ak existovalo podozrenie, že súvisia s hodnoteným liekom. Kategórie

TE EOI boli definované podľa MedDRA verzie 28.0, pričom každý pacient bol v rámci danej kategórie započítaný iba raz bez ohľadu na počet udalostí [23, 24].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Progresia ochorenia

Progresia na AML v ITT populácii bola pri DCO 09/2023 v ramene s LUS zaznamenaná u 7 (4 %) pacientov zo 182 a (2,0/100 osobo-rokov, (95 % CI 1,0 – 4,2) a v ramene s EPO alfa u 8 (4 %) pacientov zo 181 (2,5/100 osobo-rokov (95 % CI 1,2 – 5,0). V ramene s LUS sprogredovali 4 pacienti (2 %) a 6 pacienti (3 %) v ramene s EPO alfa na ochorenie MDS s vyšším rizikom podľa IPSS-R [20].

Podľa najnovšieho DCO 10/2025 v ramene LUS sprogredovalo do AML 9 (4,9 %) pacientov zo 182 (5,0/100 osobo-rokov) a v ramene EPO alfa 10 (5,5 %) pacientov (5,6/100 osobo-rokov). Progresia do MDS s vysokým rizikom bola zaznamenaná u 6 (3,3 %) pacientov (3,3/100 osobo-rokov) v ramene LUS a 13 (7,3 %) pacientov (7,3/100 osobo-rokov) v ramene EPO alfa (Obrázok 13) [23, 24].

Obrázok 11: Bezpečnosť v štúdií COMMANDS - DCO 09/2023

Patients experiencing ≥ 1 event, n (%)	Luspatercept (N = 182)		Epoetin alfa (N = 179)	
	Any grade	EAIR/100 PY	Any grade	EAIR/100 PY
TEAE	178 (97.8)	599.5	166 (92.7)	409.9
Suspected treatment-related TEAE	64 (35.2)	33.9	37 (20.7)	23.0
Serious TEAE	90 (49.5)	44.2	77 (43.0)	51.1
Suspected treatment-related serious TEAE	1 (0.5)	0.4	4 (2.2)	2.1
Grade 3/4 TEAE	117 (64.3)	73.8	93 (52.0)	68.3
Suspected treatment-related grade 3/4 TEAE	16 (8.8)	6.4	5 (2.8)	2.6
Grade 5 TEAE	17 (9.3)	6.5	17 (9.5)	8.6
Suspected treatment-related grade 5 TEAE	1 (0.5)	0.4	0	0
TEAE leading to dose adjustment				
Interruption	68 (37.4)	32.7	52 (29.1)	34.3
Reduction	8 (4.4)	3.2	6 (3.4)	3.1
Withdrawn	24 (13.2)	9.1	16 (8.9)	8.1

Data cutoff: September 22, 2023. EAIR, exposure-adjusted incident rate; PY, patient-years; TEAE, treatment-emergent adverse event.

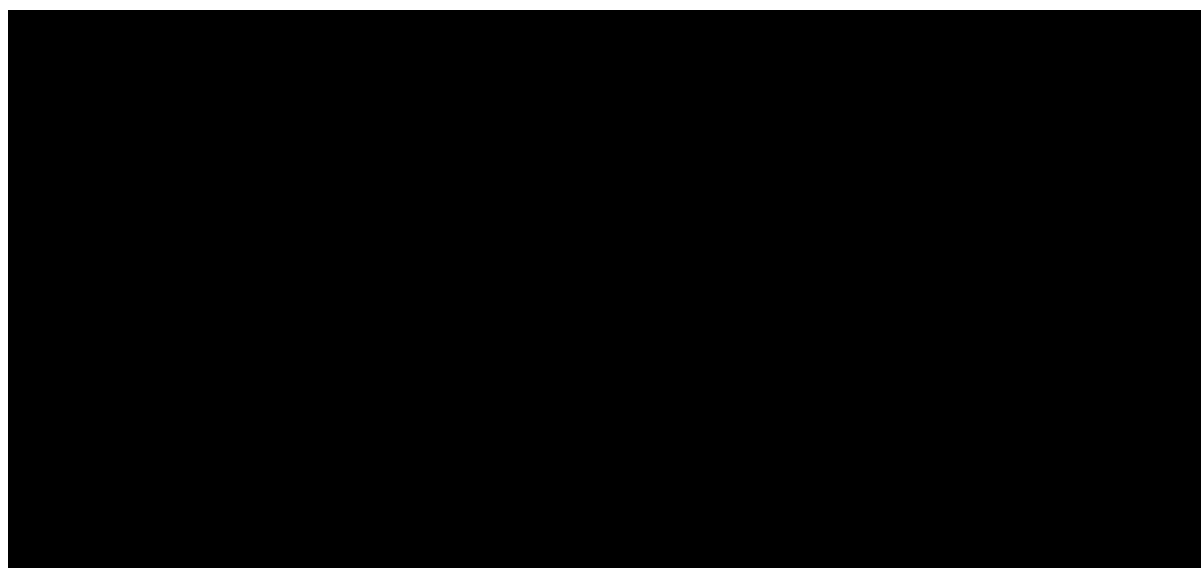
Zdroj: [3]

Obrázok 12: Najčastejšie sa vyskytujúce AEs v štúdií COMMANDS - DCO 09/2023

TEAE, n (%)	Luspatercept (N = 182)			Epoetin alfa (N = 179)		
	Any grade	EAIR/100 PY	Grade 3/4	Any grade	EAIR/100 PY	Grade 3/4
Diarrhea	36 (19.8)	16.0	5 (2.7)	25 (14.0)	14.3	1 (0.6)
Fatigue	35 (19.2)	15.2	1 (0.5)	15 (8.4)	8.1	1 (0.6)
COVID-19	31 (17.0)	13.1	5 (2.7)	30 (16.8)	17.4	2 (1.1)
Hypertension	29 (15.9)	12.6	19 (10.4)	16 (8.9)	8.8	8 (4.5)
Dyspnea	28 (15.4)	11.8	8 (4.4)	15 (8.4)	8.0	2 (1.1)
Asthenia	27 (14.8)	11.5	1 (0.5)	29 (16.2)	17.2	1 (0.6)
Peripheral edema	27 (14.8)	11.5	0	19 (10.6)	10.3	0
Nausea	27 (14.8)	11.4	0	16 (8.9)	8.8	0
Back pain	25 (13.7)	10.6	2 (1.1)	18 (10.1)	10.2	3 (1.7)
Dizziness	25 (13.7)	10.6	1 (0.5)	17 (9.5)	9.9	0
Anemia	24 (13.2)	9.8	18 (9.9)	19 (10.6)	10.8	14 (7.8)
Headache	21 (11.5)	8.8	1 (0.5)	16 (8.9)	9.1	1 (0.6)
Urinary tract infection	19 (10.4)	7.9	3 (1.6)	11 (6.1)	5.8	2 (1.1)
Arthralgia	17 (9.3)	7.2	2 (1.1)	20 (11.2)	10.8	0
Pneumonia	11 (6.0)	4.3	10 (5.5)	19 (10.6)	10.1	14 (7.8)

Data cutoff: September 22, 2023.

Zdroj: [3]



Zdroj: [24]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita [18]

Internú validitu klinickej štúdie COMMANDS považujeme za dostatočnú pre hodnotenie účinnosti a bezpečnosti LUS voči EPO alfa. Klinická štúdia COMMANDS mala otvorený dizajn, čo DR zdôvodnil odlišným harmonogramom dávkovania intervencie a komparátora (každé 3 týždne vs. raz týždenne), odlišnou úpravou dávkovania, oddialením dávok alebo ukončením liečby. Štúdia nebola dizajnovaná za účelom hodnotenia OS a progresie ochorenia do AML, výsledky pre tieto ukazovatele sú nezrelé a nie je možné stanoviť štatistický rozdiel medzi ramenami. Kritéria randomizácie boli vopred definované, rozdelenie pacientov do ramien bolo do veľkej miery vyvážené. Ukazovatele boli vopred definované a výsledky boli reportované pre ITT populáciu. Výsledky kvality života DR nezahrnul do farmakoekonomického rozboru (FER), zverejnené boli na stránke clinicaltrials.gov [17] bez štatistickej analýzy a v rámci abstraktu, ktorý reportoval výhradne výsledky pre domény s prínosom v ramene LUS [27]. V štúdii boli použité kritériá progresie ochorenia podľa IWG z roku 2006. Pre MDS s nižším rizikom však existujú aktualizované kritériá IWG z roku 2018 [28], kde je definícia progresie ochorenia mierne upravená, čo znižuje validitu štúdie. Protokol bol celkovo upravený štyrikrát. Prvá úprava bola vykonaná 02/2019, druhá 08/2019, tretia 02/2021 a štvrtá 03/2022. Pri štvrtej zmene došlo k doplneniu druhej priebežnej analýzy a odstránenie požiadavky zaradenia aspoň 25 % pacientov s hladinou sEPO >200 U/l. Úpravy protokolu pri predchádzajúcich úpravách neboli v protokole opísané.

Externá validita [18]

Externú validitu štúdie COMMANDS považujeme za dostatočnú pre hodnotenie LUS voči EPO alfa, keďže inklúzne kritériá zodpovedajú DR navrhovanému IO. Jeden pacient v ramene s LUS mal vysoké riziko podľa IPSS-R, nepredpokladáme však významný vplyv na výsledky. Vo všeobecnosti boli patientske charakteristiky medzi ramenami vyvážené, v ramene s LUS však bol vyšší podiel mužov ako v ramene s EPO alfa. Na základe vyjadrení klinických odborníkov sa definícia závislosti od RBC transfúzií používaná v slovenskej klinickej praxi, môže líšiť od definície použitej v štúdii, čo môže v prípade kategorizácie LUS ovplyvniť výsledky v reálnej klinickej praxi v porovnaní so štúdiou. Do štúdie boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 2, čo v návrhu IO nie je adresované.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Na základe výsledkov štúdie COMMAND LUS preukázal klinický prínos voči EPO alfa.

LUS nepreukázal štatisticky významný prínos v OS voči EPO alfa. Pri mediáne sledovania 35,9 mesiaca v ramene s LUS a 30,8 mesiaca v ramene s EPO alfa došlo k úmrtiu 66 (36,3 %) pacientov v ramene LUS a 77 (42,5 %) pacientov v ramene EPO alfa. OS dáta v DCO 10/2025 neboli dostatočne zrelé. Medián OS v ramene LUS nebol dosiahnutý a v ramene EPO alfa bol medián OS 46,0 mesiacov s pomerom rizík HR = 0,78 (95 % CI 0,56 – 1,09; p = ■■■).

LUS preukázal štatisticky významný prínos v odpovedi na liečbu voči EPO alfa. Pri DCO 03/2023 odpoveď na liečbu RBC TI ≥ 12 týždňov po 24. týždňoch dosiahlo v ramene s LUS 110 (60 %) pacientov a v ramene s EPO alfa 63 (35 %) pacientov. Odpoveď na liečbu dosiahlo štatisticky signifikantne viac pacientov v ramene s LUS ako v ramene s EPO alfa s CRD 25,4 % (95 % CI 15,8 – 35,0; p < 0,0001). LUS dosiahol voči EPO alfa OR 3,1 (95 % CI 2,0 – 4,8).

Pri DCO 09/2023 odpoveď na liečbu dosiahlo v ramene s LUS 129 (71 %) pacientov a v ramene s EPO alfa 78 (43 %) pacientov. Odpoveď na liečbu dosiahlo štatisticky signifikantne viac pacientov v ramene s LUS ako v ramene s EPO alfa (p < 0,0001). Údaje o podiele pacientov s odpoveďou na liečbu z DCO 10/2025 nie sú dostupné.

LUS preukázal prínos v kvalite života voči EPO alfa. Na základe EORTC-QLQ30-C30 došlo k zlepšeniu GHS-QoL v ramene s LUS o 1,7 bodu a v ramene s EPO alfa o 2,7 bodu, pričom pacienti v ramene s EPO alfa dosiahli numericky väčšie zlepšenie GHS-QoL ako pacienti v ramene s LUS. Čas do klinického zlepšenia bol štatisticky významne (p < 0,05) v prospech LUS v 5 z 15 domén dotazníka u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby skóre umožňujúce zlepšenie. V doméne únavy bol dosiahnutý HR 1,58 (95 % CI 1,00 – 2,49; p = 0,048) v prospech LUS. Výsledky pre ostatné domény nie sú k dispozícii.

Na základe hodnotenia v dotazníku FACT-An dosiahli pacienti v ramene s EPO alfa numericky väčšie zlepšenie skóre voči východiskovým hodnotám v porovnaní s pacientmi v ramene s LUS v týždenných intervaloch až do 24. týždňa. Pri hodnotení času do klinického zlepšenia bol však výsledok štatisticky významne (p < 0,05) v prospech LUS v 6 z 10 subškál alebo v celkovom skóre dotazníka u pacientov, ktorí mali východiskové skóre umožňujúce zlepšenie. V anemickej subškále bol dosiahnutý HR 1,76 (95 % CI 1,10 – 2,83; p = 0,016) a v subškále únavy HR 1,60 (95 % CI 1,01 – 2,56; p = 0,042). U pacientov s rizikom zhoršenia na začiatku liečby bol čas do potvrdeného zhoršenia alebo transfúzie erytrocytov štatisticky významne v prospech LUS v anemickej subškále (HR 0,68; 95 % CI 0,52 – 0,87; p = 0,003) aj v subškále únavy (HR 0,70; 95 % CI 0,51 – 0,90; p = 0,006). Výsledky pre ostatné subškály nie sú k dispozícii.

LUS nepreukázal prínos v bezpečnosti voči EPO alfa. Liečba LUS bola pri DCO 09/2023 spojená s vyšším výskytom TEAEs stupňa ≥ 3 (64,3 % v ramene s LUS, 52,0 % v ramene s EPO alfa), vyšším výskytom závažných AEs (49,5 % v ramene s LUS, 43,0 % v ramene s EPO alfa). K najčastejším AEs patrila hnačka, únava, COVID-19, vysoký tlak, dyspnoe a iné.

Pri DCO 10/2025 nedošlo k významnej zmene bezpečnostného profilu LUS. Liečba LUS bola spojená s vyšším výskytom TE EOI (■■■ % v ramene LUS a ■■■ % v ramene EPO alfa) ako aj TE EOI stupňa ≥ 3 (■■■ % v ramene LUS a ■■■ % v ramene EPO alfa). K najčastejším sledovaným udalostiam nezávisle od stupňa závažnosti patrili asténia, hypertenzia, malignity, zlomeniny a iné.

Pri mediáne sledovania 35,9 mesiaca v ramene s LUS a 30,8 mesiaca v ramene s EPO alfa bola progresia do AML v ramene s LUS zaznamenaná u 9 (4,9%) pacientov zo 182 a (■■■/100 osobo-rokov) a v ramene s EPO alfa u 10 (5,5 %) pacientov zo 181 (■■■/100 osobo-rokov).

Progresia na MDS s vyšším rizikom bola zaznamenaná v ramene s LUS u 6 (3,3 %) pacientov (■■■/100 osobo-rokov) a 13 (7,3 %) pacientov (■■■/100 osobo-rokov) v ramene s EPO alfa.

Limitáciou štúdie COMMANDS je otvorený dizajn, ktorý nemal za účel hodnotenie OS a progresie ochorenia do AML, výsledky pre tieto ukazovatele sú nezrelé a nie je možné stanoviť štatistický rozdiel medzi ramenami. Externú validitu štúdie COMMANDS považujeme za dostatočnú pre hodnotenie LUS voči EPO alfa, keďže inklúzne kritériá zodpovedajú DR navrhovanému IO. Definícia závislosti od RBC transfúzií používaná v slovenskej klinickej praxi, sa môže líšiť od definície použitej v štúdiu, čo môže v prípade kategorizácie LUS ovplyvniť výsledky v reálnej klinickej praxi v porovnaní so štúdiou. Do štúdie boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 2, čo v návrhu IO nie je adresované. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 2 keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

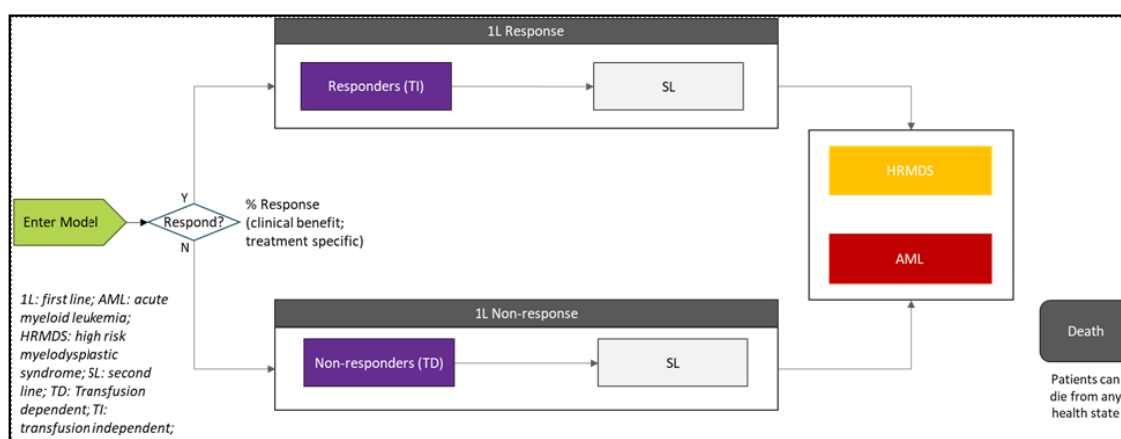
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

Za základný scenár považujeme FEM, ktorý DR predložil v rámci pôvodnej žiadosti upravený o chybu, ktorú DR identifikoval v modeli pri odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.1. ICUR a náklady, ktoré sú výsledkom tejto opravy sa líšia od scenára uvedeného vo FER. ICUR po oprave dosahuje výšku [REDACTED] €/QALY (pôvodne [REDACTED] €/QALY).

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil farmakoekonomický model (FEM), ktorý je kombináciou Markovovho modelu s prechodovými pravdepodobnosťami a parametrizáciou celkového prežívania a zotrvania na liečbe. Pacienti do modelu vstupujú v cykle 0 a po 24 týždňoch (dvoch cykloch) sú rozdelení do dvoch stavov podľa odpovede na liečbu. Tá je definovaná (ne)závislosťou na infúziách podľa štúdie COMMANDS. Po ukončení liečby podľa krivky času do ukončenia liečby (TTD, z angl. *time to treatment discontinuation*) prechádzajú pacienti do druhej línie liečby. V oboch líniách liečby môžu pacienti sprogredovať do myelodysplastického syndrómu s vyšším rizikom (HrMDS) alebo do akútnej myeloidnej leukémie (AML). Do stavu smrti sa môžu pacienti dostať z každého popísaného stavu na základe kriviek celkového prežívania (OS, z angl. *overall survival*). Štruktúra modelu nákladovej efektívnosti je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 14).

Obrázok 14: Schéma štruktúry predloženého FEM



Zdroj: [3]

Do modelu vstupujú dáta z dvoch zdrojov. Odpoveď na liečbu, čas do ukončenia liečby, celkové prežívanie v prvej línii (1L) a následnej línii (SL, z angl. *subsequent line*), ako aj pravdepodobnosť progresie do HrMDS a AML sú pre intervenciu aj komparátor modelované na základe priamych alebo extrapolovaných údajov zo štúdie COMMANDS z DCO 09/2023. Celkové prežívanie pacientov v štádiu HrMDS a AML je založené na extrapolovaných údajoch zo štúdie MEDALIST.

Na modelovanie nákladov DR používa údaje najmä zo štúdie COMMANDS (zloženie, podiely a charakteristiky pacientov, dávkovanie intervencie a komparátora, náklady spojené so SL, frekvencia a trvanie AE a pod.) a tiež MEDALIST (frekvencia monitoringu, náklady spojené so stavom HrMDS a AML), ZKL (náklady na komparátor, následnú liečbu), dávkovanie podľa SPC jednotlivých terapií a DRG systém. Pre niektoré náklady na zdravotné stavy DR neuvádza zdroj.

Model obsahuje komparátor EPO alfa (epoetín alfa). Dĺžka jedného cyklu je 12 týždňov, pričom DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu ako pri nákladoch, tak aj pri prínosoch. Časový horizont je zvolený na 26 rokov, čo vzhľadom na priemerný vek pacientov a predmetnú indikáciu predstavuje celoživotný horizont. Diskontná sadzba je nastavená na 5 % pre prínosy aj náklady. Bola zvolená perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložený typ ekonomického modelu. Model obsahuje pre hodnotenie všetky relevantné komparátory. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** typ modelu. Použitý Markovov model považujeme za vhodný na zachytenie dlhodobého priebehu ochorenia v hodnotenej populácii pacientov.
- **Akceptujeme** voľbu komparátora, zapracovanie korekcie na polovicu cyklu, použitú perspektívu platcu, časový horizont a nastavenie diskontnej sadzby, ktoré sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou.
- Pre modelovanie 1L bol použitý rovnaký model ako v podaní pre český SÚKL [29]. Zotrvanie v 1L je v ňom modelované na základe krivky času do ukončenia liečby (TTD). V modeli, ktorý DR predložil NIHO je OS v 1L a SL modelované na základe rovnakých kriviek, pričom je modelované samostatne pre respondérov a non-respondérov. V českom podaní v následnej línii model umožňuje samostatné modelovanie OS a zotrvanie na liečbe na základe dĺžky odpovede (DoR, z angl. *duration of response*). Táto možnosť v modeli predloženom DR nebola sprístupnená.

5.1.2 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.3 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Akceptujeme modelovanie OS kriviek podľa odpovede na liečbu, teda v skupine respondérov a non-respondérov nezávisle od podávanej liečby. Dostupné štúdie preukazujú, že nezávislosť od transfúzií predstavuje jeden z prognostických faktorov celkového prežívania u pacientov s MDS nižšieho rizika [30, 31]. DR nepreukázal odlišný vplyv intervencie na mortalitu na základe iného mechanizmu ako oddialenie závislosti na transfúziách.

Akceptujeme s neistotou modelovanie OS v 1L a SL na základe totožných kriviek OS. DR zvolené nastavenie („Extrapolate OS for entire time horizon“) modeluje zotrvávajúci prínos odpovede na liečbu v celkovom prežívaní v prvej aj v následnej línii liečby. V modeli je prítomná funkcionálna „Use nested subsequent-line survival model“, ktorá by mala umožňovať samostatné modelovanie celkového prežívania v SL, avšak použitie tejto funkcie nie je v predloženom modeli dostupné. Modelovanie OS, ktoré predložil DR pracuje s predpokladom, že prognostický význam odpovede na liečbu pretrváva aj po strate odpovede a ukončení liečby. Tento predpoklad DR nepodložil literatúrou ani inými dôkazmi. Takéto modelovanie OS môže viesť k nadhodnoteniu OS v SL. DR bol vyzvaný na umožnenie využitia uvedenej funkcie, čo DR neurobil. Vzhľadom na to, že najnovšie údaje o OS ukazujú, že súčasné nastavenie modelu podhodnocuje prežívanie v oboch ramenách (diskutované nižšie), nové údaje čiastočne znižujú neistotu spojenú s použitím totožných OS kriviek v 1L a SL v období, pre ktoré sú dostupné KM dáta, keďže v nich ešte nie je viditeľný efekt straty prínosu v OS. Táto neistota však pretrváva pri extrapolácii OS nad rámec dostupných KM dát.

Akceptujeme s výraznou neistotou použitie KM dát pre OS z data cut-off 22. september 2023, keďže aktuálne sú už dostupné novšie dáta z data cut-off 6. október 2025 pre sekundárne ukazovatele, vrátane OS. Nové dáta preukázali, že model podhodnocuje celkové prežívanie v oboch ramenách a z tohto dôvodu by sme preferovali modelovanie OS na základe najnovších dostupných dát. V novších dátach z DCO 10/2025 je pozorované numericky lepšie OS v ramene LUS, rozdiel medzi ramenami však nie je štatisticky významný. V modeli nie sú krivky OS

modelované podľa liečebných ramien, ale na základe odpovede na liečbu. Modelovanie prínosu OS akceptujeme s neistotou aj napriek štatisticky nevýznamnému celkovému HR, keďže KM krivky vykazujú významný trend k rozstupovaniu od [REDACTED]. DR bol vyzvaný na zahrnutie týchto dát do modelu, čo však DR odmietol napriek tomu, že v odpovedi konštatuje, že pôvodné nastavenie modelu podhodnocovalo celkové prežívanie pacientov. Upozorňujeme však, že podhodnotenie OS nemožno považovať za konzervatívne nastavenie zo strany DR, keďže ovplyvňuje nielen prínosy, ale aj náklady liečby.

Neakceptujeme výber extrapolácií OS v skupine respondérov a non-respondérov. DR pre obe skupiny využíva extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia počas celého časového horizontu, pričom extrapolácia vychádza z KM dát pre respondérov a non-respondérov z DCO 09/2023. V nastavení NIHO sme v skupine respondérov zvolili log-normálne rozdelenie a v skupine non-respondérov exponenciálne rozdelenie. Vzhľadom na dostupnosť nových OS dát, ktoré DR do modelu nezapracoval, je výber extrapolácií NIHO navrhnutý tak, aby čo najlepšie zodpovedal dostupným novým KM dátam z DCO 10/2025, ktoré boli pre tento účel digitalizované. Nové KM dáta sú však dostupné iba podľa liečebných ramien, zatiaľ čo model umožňuje parametrizovať OS iba podľa statusu odpovede na liečbu. Nové dáta preto nie je možné do modelu priamo zapracovať ako samostatné OS krivky pre jednotlivé liečebné ramená. Na dosiahnutie čo najlepšieho fitu modelovaných kriviek k novým dátam je potrebné upravovať extrapolácie v skupine respondérov aj non-respondérov, ktoré sú modelované samostatne. Zmena extrapolácie jednej skupiny (respondérov alebo non-respondérov) pritom ovplyvňuje OS v oboch liečebných ramenách (LUS, resp. EPO alfa). Porovnanie jednotlivých parametrizácií v skupine respondérov pri exponenciálnej extrapolácii non-respondérov a ich porovnanie s priebehom KM dát pre OS z DCO 10/2025 je zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 15 a Obrázok 16)¹⁰. Porovnanie jednotlivých parametrizácií v skupine non-respondérov pri log-normálnej extrapolácii respondérov a ich porovnanie s priebehom KM dát pre OS z DCO 10/2025 je zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 17 a Obrázok 18)¹⁰.

- Kombinácia log-normálnej extrapolácie v skupine respondérov a exponenciálnej extrapolácie v skupine non-respondérov poskytuje v ramene LUS najlepší vizuálny fit k najnovším KM dátam (DCO 10/2025) pre celkové OS (Obrázok 19). Uvedená kombinácia zároveň najmenej podhodnocuje spoločnú krivku OS v ramene LUS, aj keď je prežívanie v ramene LUS stále podhodnotené. V ramene EPO alfa poskytuje táto kombinácia horší vizuálny fit s miernym nadhodnotením prežívania pri dlhodobej extrapolácii (Obrázok 19). Kombináciu týchto kriviek preferujeme ako konzervatívne nastavenie s cieľom znížiť neistotu pri modelovaní prínosu v OS, a to z nasledujúcich dôvodov:
 - Základný scenár DR v porovnaní s najnovšími OS dátami podhodnocuje prežívanie v oboch ramenách. Analýza scenára, v ktorom bolo OS v oboch ramenách zvýšené o 20 %, ukázala zvýšenie inkrementálnych nákladov o [REDACTED] € pri zvýšení inkrementálnych QALY o [REDACTED]. Výsledok naznačuje, že podhodnotenie OS v základnom nastavení modelu vedie najmä k podhodnoteniu inkrementálnych nákladov. Konzervatívne nastavenie v ramene EPO alfa má znížiť neistotu z použitia starších dát.
 - Model neumožňuje modelovanie vyprchania prínosu (diskutované nižšie). Konzervatívne zvolená parametrizácia znižuje neistotu plynúcu z predpokladu zachovania rovnakého prínosu liečby LUS počas celoživotného horizontu.

Zmena parametrizácie OS v skupine respondérov z generalizovanej gamma na log-normálnu a v skupine non-respondérov z generalizovanej gamma na exponenciálnu má za následok zvýšenie ICUR o 23,1-tisíc €/QALY.

- DR pri výbere extrapolácií vychádzal zo štatistického fitu parametrizovaných KM dát z DCO 09/2023 pre ukazovatele OS v 1L pre respondérov a non-respondérov na základe Akaikeho informačných kritérií (AIC, z angl. *Akaike Information Criterion*) a Bayesovských informačných kritérií (BIC, z angl. *Bayesian Information Criterion*) (Tabuľka 5), ako aj vizuálneho fitu. Štatistický fit nie je možné porovnať s tým v nastavení NIHO, keďže extrapolácie boli vybrané podľa vizuálneho fitu na odlišný dataset (DCO 10/2025 pre celkové OS). Pre nové OS dáta z DCO 10/2025 nemáme k dispozícii nové extrapolácie OS v 1L pre respondérov a non-respondérov, ani AIC a BIC pre tieto fity. Preto bola kvalita fitu v nastavení NIHO posúdená iba vizuálne s celkovým OS. Nižšie uvádzame stručný opis kritérií, na základe ktorých DR vybral krivky extrapolácie.
 - Generalizované gama rozdelenie, ktoré si vybral DR vykazovalo najhoršiu zhodu podľa AIC aj BIC. DR sa pri výbere krivky odvoláva na podanie v SÚKL, v ktorom je však použité log-normálne

¹⁰Tento typ grafu bol zvolený na redukcii počtu grafov a na zníženie neprehľadnosti, ktorú by vysoké množstvo grafov mohlo spôsobiť.

rozdelenie. Na základe výzvy nám DR zaslal technický report k výberu extrapolácií, v ktorom nie je jednoznačne uvedená preferovaná extrapolácia. Z reportu vyplýva, že generalizovaná gama dosahuje najhorší štatistický fit podľa definovaných kritérií, zatiaľ čo ostatné extrapolácie produkujú dobrý, resp. postačujúci štatistický fit.

- V skupine non-respondérov DR zvolil tiež generalizované gama rozdelenie, pričom pri výbere extrapolácie odkazuje na podanie pre SÚKL, v ktorom bola voľba generalizovaného gama rozdelenia odôvodnená najmä najlepším vizuálnym fitom ku KM dátam a vhodným štatistickým fitom. Podľa technického reportu DR však všetky posudzované extrapolácie vykazujú štatisticky dobrý alebo postačujúci fit.

Akceptujeme modelovanie celkového prežívania pacientov v stave HrMDS a AML podľa údajov, ktoré nepochádzajú zo štúdie COMMANDS. DR pôvodne nepredložil zdôvodnenie výberu exponenciálnej parametrizácie OS v stavoch AML a HrMDS na aktívnej liečbe a najlepšej podpornej liečbe (BSC, z angl. *Best supportive Care*). Po výzve DR doplnil, že vplyv AML parametrizácie je malý a alternatívne nastavenia vedú k priaznivejšiemu ICUR ako v predloženom scenári s exponenciálnou parametrizáciou. DR zároveň dodal, že prežívanie v týchto stavoch bolo odvodené na základe externých údajov mimo štúdie COMMANDS, konkrétne z registra SEER [32], keďže celkový počet týchto udalostí bol počas dĺžky sledovania v štúdiu malý. Vo FEM DR ako zdroj dát však uvádza štúdiu MEDALIST. Túto diskrepanciu v zdrojoch dát DR nevysvetľuje. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme limitáciu všeobecnou mortalitou pomocou dát z roka 2023. Nastavenie DR sme upravili a použili sme najnovšie dáta z roku 2025. Spôsob akým DR riziko úmrtia všeobecnej populácie spracoval považujeme za správny. OS je limitované rizikom všeobecnej mortality tak, že riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality je aplikované vtedy, ak je v danom cykle vyššie, ako riziko úmrtia podľa OS. Aktualizácia dát má za následok zníženie ICUR o 1,4-tisíc €/QALY.

Tabuľka 5: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v 1L v populácii respondérov (spoločné KM dáta z ramena LUS a EPO alfa, extrapolácia v celom horizonte, DCO 09/2023)

Parametrický model	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Gompertz		
Log-logistic		
Log-normal		
Gamma		
Generalised Gamma		

zvýraznený je výber DR

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

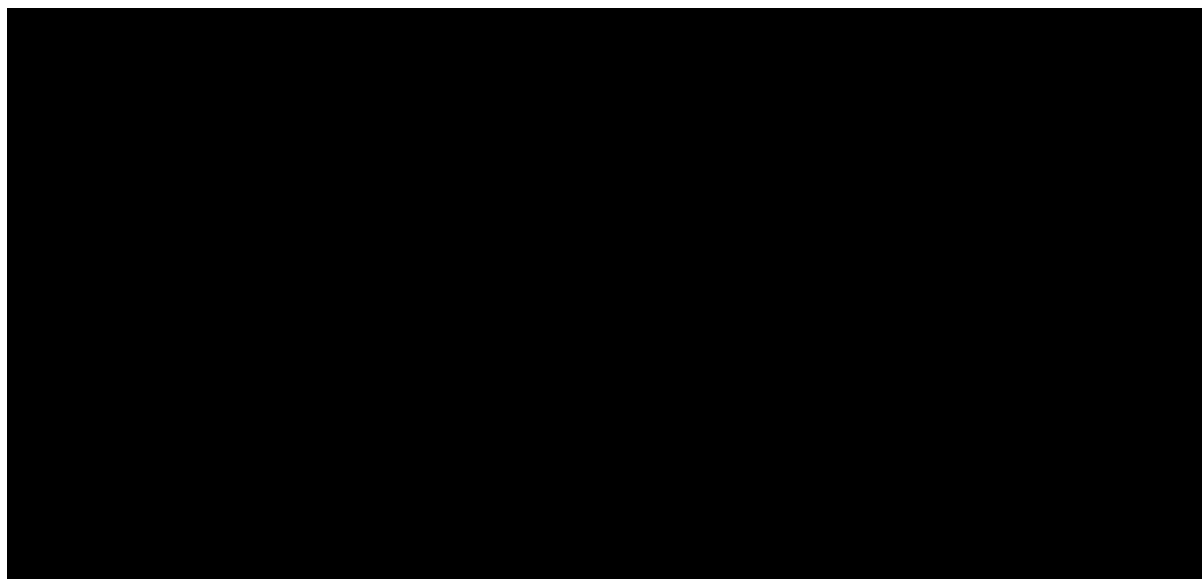
Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v 1L v populácii non-respondérov (spoločné KM dáta z ramena LUS a EPO alfa, extrapolácia v celom horizonte, DCO 09/2023)

Parametrický model	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Gompertz		
Log-logistic		
Log-normal		
Gamma		
Generalised Gamma		

zvýraznený je výber DR

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene LUS v ukazovateli OS s fixnou exponenciálnou extrapoláciou non-respondérov

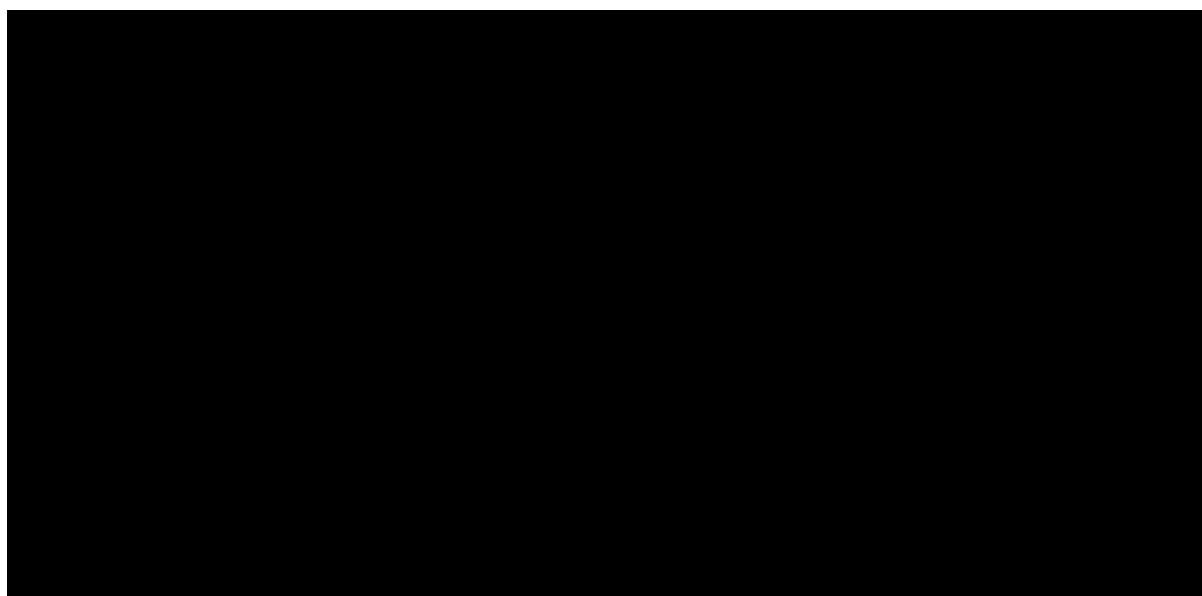


Pozn. krivky pre parametrizácie Weibull, Gamma a Exponential sa prekrývajú

Pozn. vzhľadom na použitie fixnej exponenciálnej parametrizácie, na obrázku nie je zobrazený scenár DR, ktorý v oboch skupinách používa generalizovanú gamma parametrizáciu

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene EPO alfa v ukazovateli OS s fixnou exponenciálnou extrapoláciou non-respondérov

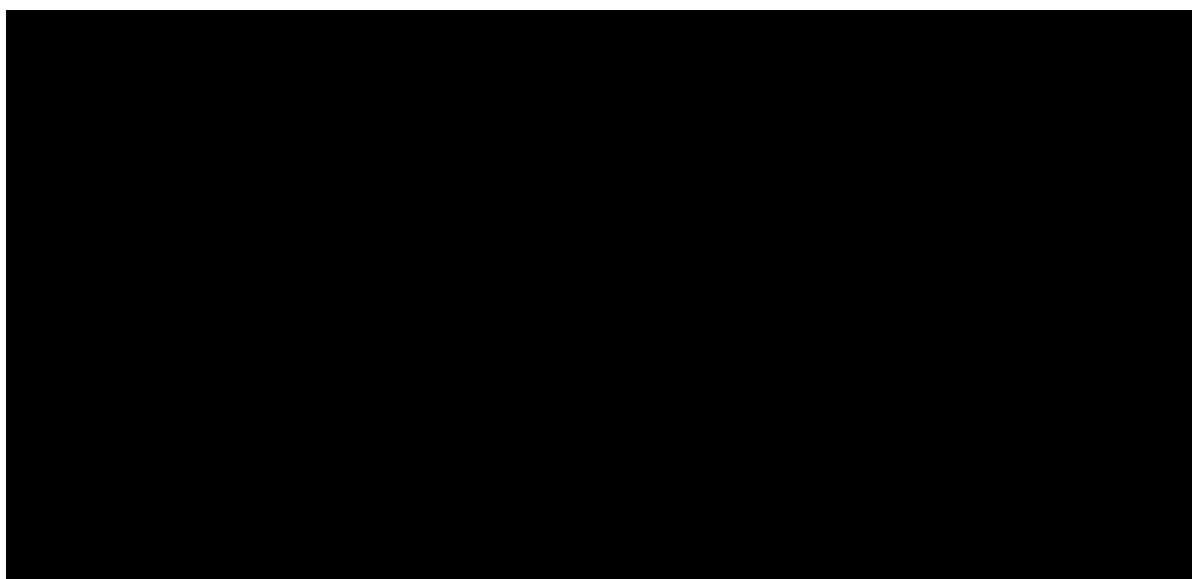


Pozn. krivky pre parametrizácie Weibull, Gamma a Exponential sa prekrývajú

Pozn. vzhľadom na použitie fixnej exponenciálnej parametrizácie, na obrázku nie je zobrazený scenár DR, ktorý v oboch skupinách používa generalizovanú gamma parametrizáciu

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

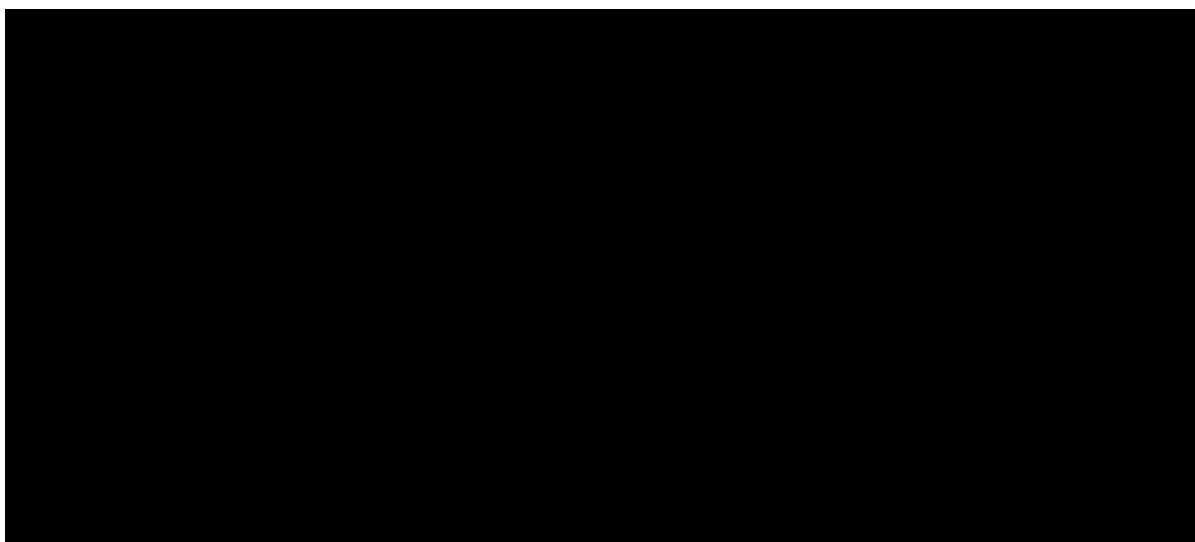
Obrázok 17: Prehľad parametrizácií v ramene LUS v ukazovateli OS s fixnou log-normálnou extrapoláciou respondérov



Pozn. vzhľadom na použitie fixnej log-normálnej parametrizácie, na obrázku nie je zobrazený scenár DR, ktorý v oboch skupinách používa generalizovanú gamma parametrizáciu

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

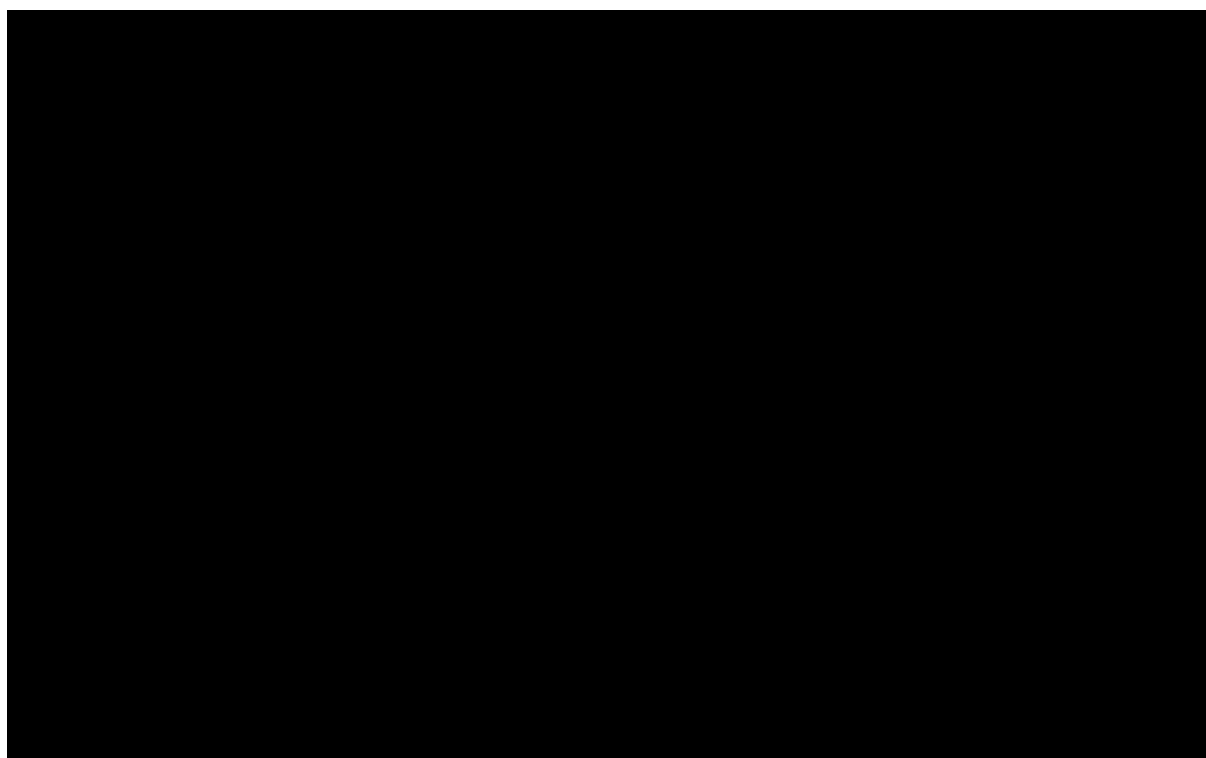
Obrázok 18: Prehľad parametrizácií v ramene EPO alfa v ukazovateli OS s fixnou log-normálnou extrapoláciou respondérov



Pozn. vzhľadom na použitie fixnej log-normálnej parametrizácie, na obrázku nie je zobrazený scenár DR, ktorý v oboch skupinách používa generalizovanú gamma parametrizáciu

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

Obrázok 19: Porovnanie NIHO a DR nastavenia pre modelovanie OS



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

Zdravotné stavy

Akceptujeme s neistotou rozdelenie pacientov v jednotlivých ramenách do stavu respondérov a non-respondérov po 24 týždňoch liečby na základe dát zo štúdie COMMANDS, s predpokladom, že počas prvých 24 týždňov zostávajú všetci pacienti na liečbe. Uvedená definícia vychádza z primárneho ukazovateľa štúdie COMMANDS. Utility použité v modeli (diskutované nižšie v 5.1.5) nepochádzajú priamo zo štúdie COMMANDS, ale z externých zdrojov, ktoré nedefinujú pacientov podľa primárneho ukazovateľa štúdie COMMANDS ako respondérov a non-respondérov. Uvedené zdravotné stavy respondér a non-respondér, ktoré sú modelované preto nemusia dostatočne zodpovedať zdravotným stavom, pre ktoré boli jednotlivé utility stanovené v externých zdrojoch. Zároveň požadované IO neobsahuje konkrétne vyhodnotenie zaradenia pacientov do stavu respondéra, alebo non-respondéra presne v 24. týždni liečby. V klinickej praxi tak môžu pacienti dosiahnuť odpoveď v rôznych časoch. DR v odpovedi na výzvu č. 2 dodal post-hoc analýzy celkového kumulatívneho trvania odpovede, pričom bez podmienky 24 týždňového vyhodnotenia bol vyšší podiel respondérov v oboch ramenách. Zatiaľ, čo akceptujeme použitie primárneho ukazovateľa odpovede po 24 týždňoch liečby, takto definovaná odpoveď nemusí zohľadňovať všetky potenciálne prínosy liečby ani v jednom ramene.

Akceptujeme s neistotou prechod pacientov (respondérov a non-respondérov) z prvej línie liečby do následnej línie liečby na základe extrapolácie TTD krivky. TTD bolo modelované v súlade s výsledkami štúdie COMMANDS. Zotrvanie na prvolíniovej liečbe je modelované na základe samostatných extrapolovaných TTD kriviek pre LUS a EPO alfa, pričom v rámci každej liečby sú krivky modelované osobitne pre respondérov a non-respondérov. TTD však nezohľadňuje trvanie odpovede ani prípadnú stratu odpovede na liečbu. Preferovali by sme preto také nastavenie, ktoré by umožňovalo prechod pacienta do stavu non-respondéra v prvej línii liečby v prípade, že pacient naďalej zotrváva na prvolíniovej liečbe, ale došlo uňho k strate odpovede na liečbu.

Neakceptujeme rozdielne pravdepodobnosti prechodu do HrMDS a AML medzi liečebnými ramenami. DR stanovil prechodové pravdepodobnosti pre jednotlivé ramená na základe počtu pacientov, u ktorých v štúdiu COMMANDS došlo k progresii do HrMDS alebo AML. Počet pozorovaných udalostí bol v oboch ramenách nízky a štúdia nebola primárne navrhnutá na preukázanie rozdielov v progresii do HrMDS alebo AML. V NIHO nastavení sme preto použili

rovnakú pravdepodobnosť progresie pre obe liečebné ramená. Táto úprava má za následok zvýšenie ICUR o 26,6-tisíc €/QALY. Uvedené nastavenie považujeme za konzervatívne. Dostupné novšie údaje o progresii z DCO 10/2025 ukazujú numericky lepšie výsledky v ramene LUS, najmä v prípade progresie do HrMDS. Keďže však väčšina údajov použitých v modeli vychádza z pôvodného DCO a DR v rámci výzvy na úpravu modelu toto nastavenie na základe novších údajov nezmenil, považujeme za vhodné zachovať konzistentnosť s použitím dát z pôvodného DCO v modeli.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme s neistotou nezpracovanie vyprchania prínosu. DR v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos LUS v čase nevyprchá, pričom tento predpoklad odôvodňuje nedostatkom podkladových dát. V modeli nie je zapracovaná možnosť zohľadniť vyprchanie prínosu v OS. Vzhľadom na spôsob modelovania OS podľa odpovede na liečbu v skupinách respondérov a non-respondérov NIHO vyprchanie prínosu do OS nezpracováva. Dlhodobé pretrvávajúce rozdiely v OS medzi liečbami však nie je podložené dostupnými klinickými dátami, čo predstavuje významný zdroj neistoty. Neistotu čiastočne zmierňuje nastavenie parametrizácie OS podľa NIHO (viac vyššie).

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme hodnoty utilít podľa publikácie Szende a kol., 2009 [33], ktoré pri modelovaní používa DR. NIHO preferuje použitie hodnôt utilít podľa publikácie Stauder a kol., 2018 (Tabuľka 7) [34], ktoré pochádzajú z veľkej prospektívnej kohorty pacientov s MDS nižšieho rizika a boli získané na základe reálne pozorovanej kvality života pacientov pomocou EQ-5D dotazníka. DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7), v závislosti od stavu pacienta podľa štúdie Szende a kol., 2009. V nej boli hodnoty utilít získané pomocou metódy *Time Trade-Off* (TTO) od 47 pacientov s MDS. Pacienti hodnotili hypotetické zdravotné stavy definované podľa transfúzneho statusu. Vzhľadom k použitiu metódy TTO a nízkemu počtu pacientov považujeme tieto hodnoty utility za menej vhodné na použitie v modeli. Model umožňuje výber z viacerých setov utilít z rôznych zdrojov, vrátane štúdie COMMANDS a MEDALIST. Samotná štúdia COMMANDS zbierala údaje o kvalite života, avšak nie formou EQ-5D dotazníka. Dáta zo štúdie COMMANDS zozbierané pomocou EORTC QLQ-C30 dotazníka konvertované na EQ-5D dáta mali výrazne nižšie hodnoty v porovnaní s populáciou ako aj štúdiou MEDALIST, a z toho dôvodu boli zvolené hodnoty utilít z dostupnej literatúry. Zmena utilít má za následok zvýšenie ICUR o 13,3-tisíc €/QALY.

Akceptujeme hodnotu utilít pre zdravotné stavy AML a HrMDS. Neidentifikovali sme nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou modelovanie prínosu v prvolíniovej liečbe, ktoré nezohľadňuje prípadnú stratu odpovede na liečbu. V dôsledku nastavenia DR zostávajú pacienti počas celého trvania prvolíniovej liečby v stave s vyššou kvalitou života zodpovedajúcej transfúznej nezávislosti aj po prípadnej strate odpovede na liečbu. DR bol požiadaný o zapracovanie zohľadnenia straty odpovede na liečbu do FEM, čo DR nevykonalo. DR uviedol, že čas strávený v stave krátkodobej strate odpovede je krátky (týždne) a zároveň sa tento efekt prejaví rovnako v oboch ramenách. K daným tvrdeniam však neposkytol podklady, ktoré by to potvrdzovali. V ramene intervencie je však vyšší podiel respondérov (60,4 % vs. 34,8 %) a je teda pravdepodobné, že tento efekt sa medzi ramenami neprejaví rovnako. Máme za to, že súčasné nastavenie nezodpovedá reálnemu prínosu pri zotrvaní na liečbe po strate odpovede, čo predstavuje zdroj neistoty.

Neakceptujeme korekciu hodnoty utilít na mieru všeobecnej populácie na základe tzv. Holandskej tarify podľa publikácie Versteegh a kol., 2016, ktorú predložil DR. Uvedený tarif neumožňuje modelovať pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku u pacientov vo veku 61 rokov a viac. Z tohto dôvodu sme hodnoty utilít upravili pomocou prístupu z publikácie Ara a Brazier, 2010 [35], ktorý umožňuje zohľadniť pokles kvality života v závislosti od veku a pohlavia. Zapracovanie poklesu kvality života zvyšuje ICUR o 12,1-tisíc €/QALY.

Akceptujeme spôsob zapracovania disutilít súvisiacich s AE. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Tabuľka 7: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života (Szende a kol., 2009)	Hodnota kvality života (Stauder a kol., 2018)
Nezávislosť na transfúziách	0,840	0,760
Závislosť na transfúziách - luspatercept	0,600	0,690
Závislosť na transfúziách - EPO alfa	0,600	0,690
Závislosť na transfúziách - 2. línia	0,600	0,690
AML	0,524	0,721
High Risk MDS	0,575	0,635

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

5.1.6 Náklady

Čas do ukončenia liečby (TTD, z angl. *time to discontinuation*)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na intervenciu a komparátory

Akceptujeme spôsob výpočtu jednotkových nákladov. DR počíta náklady na lieky na jeden liečebný cyklus (12 týždňov). Pre LUS aj EPO alfa sú v modeli zohľadnené tri možné dávky podľa hmotnosti pacienta. Zastúpenie pacientov v jednotlivých dávkach vychádza z frekvencie pozorovanej v štúdiu COMMANDS. Hmotnosť pacienta je pre jednotlivé dávky modelovaná na základe normálneho rozdelenia. Preferovali by sme modelovanie hmotnosti pomocou log-normálneho rozdelenia. Zvolené nastavenie však akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme modelovanie následnej liečby. Zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v následnej liečbe DR odvodzuje zo štúdie COMMANDS, pričom používa rozdielne zastúpenie medzi liečebnými ramenami. Keďže rozdiely medzi ramenami neboli štatisticky vyhodnotené, preferujeme rovnaké zastúpenie jednotlivých režimov následnej liečby v oboch ramenách. Trvanie liečby a dávkovanie DR čerpá z rôznych zdrojov. DR zároveň nepodložil, že použité zloženie následnej liečby zodpovedá praxi v SR. Zvolené nastavenie však akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme modelovanie nákladov na stavy HrMDS a AML. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme nezahrnutie nákladov na administráciu liečby v oboch ramenách. LUS aj EPO alfa sa podávajú subkutánne, pričom EPO alfa sa podáva s vyššou frekvenciou. Nastavenie preto považujeme za konzervatívne a jeho zmena by nemala významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou modelovanie nákladov na monitorovanie jednotlivých zdravotných stavov vo FEM. Frekvencia jednotlivých zdravotníckych výkonov (napr. návštevy lekára, zobrazovacie vyšetrenia, diagnostické výkony) bola stanovená na základe údajov zo štúdií MEDALIST, COMMANDS a vstupe panelu odborníkov na základe holandskej praxe. DR zároveň neuvádza zdroj jednotkových nákladov, ktoré sú použité vo FEM. DR na základe žiadosti o súčinnosť uviedol, že na odvodenie nákladov nebola použitá databáza jednotkových nákladov OAHTA 2021, iný zdroj však neuviedol. DR tiež doplnil, že zdrojom nákladov za hospitalizáciu / akútnu pohotovostnú hospitalizáciu z dôvodu komplikácií sú denné náklady na hospitalizáciu vynásobené príslušnou mierou využitia v holandskej praxi. Prenos týchto údajov do slovenského kontextu bez lokálnej validácie klinickými odborníkmi môže viesť k neistote v odhade nákladov na monitorovanie zdravotného stavu v predloženej analýze.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Farmakoeconomický rozbor bol miestami menej prehľadný a niektoré informácie v ňom chýbali. Vo FER absentovalo vysvetlenie výberu jednotlivých extrapolácií pri OS ako aj TTD. Pri niektorých vstupných údajoch nebolo možné na základe FEM a FER explicitne určiť ich pôvod. Prítomná bola tiež inkonzistencia zdrojov uvedených vo FER a FEM. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzibility. Farmakoeconomický model pracuje spoľahlivo, pričom výsledky sa prepočítavajú automaticky a bezprostredne po zmene vstupných parametrov.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme FEM dodaný pri podaní žiadosti o kategorizáciu, aktualizovaný o opravu hodnoty nákladu za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií, ktorá vyplynula z výzvy o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.

Tabuľka 8: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

	Intervencia LUS	Komparátor EPO alfa
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou (1L)	■	■
Po progresii (SL, HrMDS, AML)	■	■
Spolu	■	■
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou (1L)	■	■
Po progresii (SL, HrMDS, AML)	■	■
AE disutility	■	■
Spolu	■	■
Náklady (€)		
Pred progresiou (1L)		
Náklady na lieky	■	■
Po progresii (SL, HrMDS, AML)		
Náklady na lieky	■	■
RBC transfúzie	5 007	4 776
Chelačná terapia	697	663
AE	1 152	944
Monitoring	8 981	8 202
Spolu (celkové náklady)	■	■
LUS vs. EPO alfa		
Inkrementálne prínosy		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		■ €/QALY
Prahová hodnota		240 144 €/QALY

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR]

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR.

Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zmena pravdepodobnosti prechodu do stavu HrMDS a AML (-64,3-tisíc €/QALY).
- Zmena parametrizácie v ukazovateli OS: nastavenie log-normálnej parametrizácie v skupine respondérov a exponenciálnej parametrizácie v skupine non-respondérov (-58,8-tisíc €/QALY).
- Zmena zdrojových údajov pre utility (-42,6-tisíc €/QALY).
- Zapracovanie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Brazier (-20,2-tisíc €/QALY).
- Aktualizácia dát úmrtnostných tabuliek z roku 2025 (+5,7-tisíc €/QALY).

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Oprava formátovania a hodnoty bunky s nákladom za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií. Zmena je súčasťou základného scenára DR.

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje LUS ICUR voči EPO alfa vo výške 342,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 120,1-tisíc €/QALY. LUS dosahuje klinický prínos voči EPO alfa ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Aby liek Reblozyl bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 1x25 mg a ■■■ € za balenie 1x75 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 987,74 € za balenie 1x25 mg a 2 943,37 € za balenie 1x75 mg a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ € za balenie 1x25 mg a ■■■ € za balenie 1x75 mg.

Tabuľka 9: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

	Intervencia LUS	Komparátor EPO alfa
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou (1L)	■■■	■■■
Po progresii (SL, HrMDS, AML)	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou (1L)	■■■	■■■
Po progresii (SL, HrMDS, AML)	■■■	■■■
AE disutility	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady (€)		
Pred progresiou (1L)		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Po progresii (SL, HrMDS, AML)		
Náklady na lieky	■■■	■■■
RBC transfúzie	■■■	■■■
Chelačná terapia	■■■	■■■
AE	■■■	■■■
Monitoring	■■■	■■■
Spolu (celkové náklady)	■■■	■■■

	Intervencia LUS	Komparátor EPO alfa
LUS vs. EPO alfa		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		342 438,91 €/QALY
Prahová hodnota		120 072 €/QALY

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti, dodaného DR]

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc £ / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo-efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- **Nezpracovanie najnovších dát o celkovom prežívaní do modelu.** Napriek dostupnosti novších dát nie sú tieto dáta do modelu zahrnuté. Základný scenár v porovnaní s najnovšími OS dátami podhodnocuje prežívanie v oboch ramenách, čo vedie najmä k podhodnoteniu inkrementálnych nákladov.
- **Modelovanie prínosu v prvolíniovej liečbe bez zohľadnenia prípadnej straty odpovede na liečbu.** Pacienti zotrvávajú v stave s vyššou kvalitou života aj v prípade, že dôjde ku strate odpovede, ktorá nevedie k ukončeniu liečby. Model tak môže nadhodnocovať prínos liečby v období po strate odpovede.
- **Nezpracovanie vyprchania prínosu liečby.** Model pracuje s predpokladom, že relatívny prínos LUS v čase nevyprchá. Dlhodobé pretrvávajúce rozdiely v OS medzi liečbami však nie je podložené dostupnými klinickými dátami.
- **Rozdelenie pacientov do stavov respondér a non-respondér podľa primárneho ukazovateľa štúdie COMMANDS.** Utility v modeli pochádzajú z externých zdrojov a nemusia dostatočne zodpovedať modelovaným zdravotným stavom. Zároveň bod vyhodnotenia stavu v 24. týždni nemusí zodpovedať klinickej praxi ukončenia liečby, ani potenciálnemu prínosu dosiahnutia odpovede v neskoršom časovom bode pre obe ramená.
- **Modelovanie prežívania podľa rovnakej krivky prežívania u pacientov v prvej línii liečby a v následnej línii liečby.** Model predpokladá, že prognostický význam odpovede na liečbu pretrváva aj po strate odpovede a ukončení liečby. Tento predpoklad nebol podložený literatúrou ani inými dôkazmi. Takéto nastavenie môže viesť k nadhodnoteniu OS v následnej línii liečby.
- **Modelovanie nákladov na monitorovanie a jednotlivé stavy na základe údajov z holandskej praxe.** Použitý údaje neboli upravené ani validované pre podmienky v SR praxi.

V modeli zostáva aj zdroj pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- **Výber extrapolácií OS v 1L pre respondérov a non-respondérov a výsledné porovnanie s najnovšími údajmi pre celkové OS z údajov z DCO 10/2025.** NIHO s cieľom čo najviac sa priblížiť dostupným dátam pri celkovom modelovaní OS vybral také extrapolácie pre OS v 1L respondérov a non-respondérov, ktoré najviac korešpondovali s KM údajmi z DCO 10/2025 pre celkové OS. V nastavení NIHO je však stále krivka OS podhodnotená a prínos v ramene EPO alfa môže byť v dlhodobej extrapolácii nadhodnotený. Toto nastavenie považujeme za konzervatívnejšie a predpokladáme, že vyvažuje vyššie spomenuté neistoty.
- **Modelovanie rovnakej pravdepodobnosti prechodu do HrMDS a AML medzi liečebnými ramenami podľa starších údajov z pôvodného DCO.** Dostupné novšie údaje o progresii z DCO 10/2025 ukazujú numericky lepšie výsledky v ramene LUS, najmä v prípade progresie do HrMDS a nastavenie je teda potenciálne konzervatívne.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

- **Neakceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Rebzoyl do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) od 01.01.2026. Odhad dátumu vstupu do ZKL zo strany DR považujeme vzhľadom na čas publikovania hodnotenia za nereálny. Preto reportujeme dopad na rozpočet vo forme plávajúcich rokov (Tabuľka 11), ktoré sú menej závislé od neistého termínu vstupu. Výsledky môžu byť ovplyvnené zmenami v počte liečených pacientov medzi analýzou a skutočným vstupom do ZKL, avšak vzhľadom na očakávaný malý dopad týchto zmien ich nepovažujeme za významnú limitáciu.
- **Neakceptujeme** podiel pacientov s MDS, u ktorých sa počas priebehu ochorenia rozvinie transfúzna závislosť, ktorý uvádza DR (65 %). DR sa pri stanovení tohto podielu odvoláva na advisory board, avšak v predložennom dokumente sme túto informáciu nenašli. V našom nastavení predpokladáme podiel transfúzne závislých pacientov vo výške 51 % na základe údajov z registra EUMDS u pacientov s MDS nižšieho rizika [36]. Tento zdroj považujeme za vhodnejší, keďže poskytuje údaje z európskeho registra pacientov s relevantnou diagnózou. Aj tento predpoklad môže byť stále nadhodnotený, keďže sme identifikovali aj publikáciu, v ktorej je tento podiel len vo výške 40 % [37]. Zároveň upozorňujeme na nekonzistentnosť FER a modelu dopadu na rozpočet (BIM, z angl. *Budget Impact Model*), v ktorých DR pre tento údaj uvádza odlišné zdroje.
- **Neakceptujeme** použitý predpoklad o penetrácii trhu. DR predpokladá penetráciu na úrovni ■■■ %, pričom túto hodnotu odôvodňuje internými údajmi, ktoré neboli predložené. V NIHO nastavení sme úroveň penetrácie trhu v prvom roku ponechali na ■■■ % a následne sme ju v druhom roku ■■■ na ■■■ % a od tretieho roku na ■■■ %. Výpočet PBVL populácie totiž zohľadňuje indikačné kritérium, podľa ktorého liečba nemôže byť podaná pacientom, ktorí nie sú ESA-naivní. Vzhľadom na úzko definovanú cieľovú populáciu preto neočakávame, že liečba bude využívaná ■■■ u ■■■ % pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá počas celého modelovaného obdobia. Orphan status liečby môže tiež podporovať predpoklad jej vysokého využitia v tejto definovanej populácii. Postupný nárast penetrácie preto považujeme za realistickejší, keďže zohľadňuje postupné zavádzanie liečby do klinickej praxe a zároveň následné očakávané vysoké využitie liečby.
- **Akceptujeme s neistotou** podiel ESA-naivných pacientov (50 %). DR uvádza ako zdroj kvalifikovaný odhad, ktorý nie je podložený dátami. Analýza registra EUMDS z rokov 2008 – 2014 u pacientov s MDS nižšieho rizika uvádza podiel pacientov, ktorí neboli liečení ESA, vo výške 54,4 % [38]. Hoci tento údaj nemožno priamo považovať za podiel ESA-naivných pacientov vhodných na liečbu, podporuje predpoklad DR, ktorý preto akceptujeme.
- **Neakceptujeme** prepočet nákladov liečby na modelovaný cyklus v BIM. Modelovaný cyklus v BIM sú 4 týždne pričom DR vychádza z nákladov pre 12 týždňový cyklus vo FEM. DR úhradu za 12 týždňový cyklus následne delí číslom 4, čím modeluje úhradu za 3 týždne namiesto 4 týždne. Výpočet sme opravili, aby modelované náklady zodpovedali dĺžke modelovaného cyklu, teda náklady za 12-týždňový cyklus delíme číslom 3.
- **Neakceptujeme** výpočet počtu pacientov na jeden modelovaný cyklus v ramene EPO alfa. DR chybné prepočítava počet pacientov na cyklus s dĺžkou 3 týždne namiesto 4. Výpočet sme opravili, aby počet pacientov zodpovedal modelovanému cyklu ako aj výpočtu v ramene LUS.
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob rozdelenia pacientov do jednotlivých modelovaných cyklov. DR rozdeľuje počet liečených pacientov v rámci jedného roka do 13,04 28-dňových cyklov, pričom cykly sú v modeli definované ako po sebe nasledujúce 28-dňové intervaly od 1. 1. 2026. Keďže 13,04 cyklu nezodpovedá počtu 28-dňových cyklov v kalendárnom roku, v prvom roku začína 31. 12. 14. cyklus v poradí, čím by bez korekcie došlo k nadhodnoteniu počtu pacientov v danom roku. DR túto situáciu zohľadňuje tak, že v poslednom cykle prvého roka modeluje vstup iba polovice pacientov a v prvom cykle

nasledujúceho roka naopak modeluje vstup o polovicu pacientov viac. Toto nastavenie však zároveň vedie k zvýšeniu počtu pacientov v druhom roku, keďže do neho spadá 13 celých modelovaných cyklov a bez uvedenej korekcie by počet pacientov zodpovedal počtu liečených pacientov v druhom roku. DR zároveň korekciu uplatňuje iba v ramene LUS, zatiaľ čo v ramene EPO alfa sú cykly modelované bez tejto úpravy. DR túto diskrepanciu ani spôsob zapracovania korekcie nevysvetľuje. Zapracovanie rozdelenia pacientov správnym spôsobom, ktorý by zohľadňoval presný počet cyklov by bolo náročné, pričom výsledný rozdiel predstavuje iba približne ■■■ pacientov počas 60-mesačného časového horizontu. Nastavenie preto akceptujeme vzhľadom na nízky dopad na výsledky analýzy.

- **Akceptujeme** ostatné nastavenia aplikované v BIA, ktoré sú v súlade s FEM.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Reblozyl (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Reblozyl vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z neistoty vo veľkosti cieľovej populácie a z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Reblozyl. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Reblozyl pri požadovanej úhrade*			
■■■ € / balenie 1x25 mg	■■■	■■■	■■■
■■■ € / balenie 1x75 mg			
Náklady na liek Reblozyl pri nákladovo efektívnej úhrade*			
■■■ € / balenie 1x25 mg	■■■	■■■	■■■
■■■ € / balenie 1x75 mg			
Náklady na nahrádzanú liečbu EPO alfa	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■■■	■■■	■■■

*náklady sa rovnajú hrubému dopadu na rozpočet

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

LUS preukázal prínos v odpovedi na liečbu, ktorá bola definovaná ako nezávislosť od RBC transfúzií v trvaní ≥ 12 po sebe idúcich týždňov a priemerné zvýšenie hemoglobínu o $\geq 1,5$ g/dl oproti východiskovým hodnotám, v porovnaní s EPO alfa. LUS nepreukázal predĺženie OS, progresie ochorenia do AML a prínos v bezpečnosti v porovnaní s EPO alfa. Limitáciou klinickej štúdie COMMANDS je nezrelosť dát OS. Za limitáciu pri analýze prínosov považujeme absenciu komplexných výsledkov kvality života a ukazovateľov morbidít z najnovšieho DCO. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 2, keďže predložené klinické

dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov. Neidentifikovali sme významné straty na zdraví, ktoré by mohli súvisieť s liečbou LUS.

Klinické odborníčky vo vstupoch označili nezávislosť od transfúzií RBC s trvaním aspoň 12 týždňov, zvýšenie hemoglobínu a redukciu známkov preťaženia železom ako klinicky významný prínos liečby LUS na základe klinických štúdií ako aj reálnych skúseností z klinickej praxe.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Na základe vstupov klinických odborníčov sa LUS v súčasnosti používa v rámci systému DRG, avšak v obmedzenom množstve z dôvodu potreby hospitalizácie pacienta čo je podľa odborníčov nevhodné a predstavuje medicínske a ekonomické zaťaženie systému. Rozšírenie použitia LUS aj na ambulantné podanie by predstavovalo významné uvoľnenie medicínskych kapacít centier, zníženie nákladov a lepšiu dostupnosť liečby pre pacientov.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Pred každým podaním LUS sa má zhodnotiť hladina Hb. LUS je určený na subkutánne podanie do ramena, stehna alebo brucha. Odporúčaný maximálny objem lieku na jedno miesto je 1,2 ml. V prípade potreby podania väčšieho množstva lieku sa má objem rozdeliť na samostatné injekcie s podobným objemom a podať každú do iného miesta. SPC lieku Reblozyl neuvádza možnosť podávania samotným pacientom [12]. Na základe žiadosti o kategorizáciu by došlo k rozšíreniu použitia LUS aj v ambulantnom prostredí, čím by bola umožnená liečba väčšieho množstva pacientov LUS bez potreby hospitalizácie. Komparátor EPO alfa môže byť v závislosti od konkrétneho lieku podávaný intravenózne alebo subkutánne. Nepredpokladáme významný vplyv na proces poskytovania zdravotnej starostlivosti v porovnaní s komparátorom EPO alfa.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečbu liekom Reblozyl má začať lekár so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení. Pred začiatkom liečby má lekár vykonať krvné testy a rozhodnúť o potrebe liečby Reblozylom. Liečba Reblozylom má byť začatá až po overení negatívneho tehotenského testu lekárom u pacientiek vo fertilnom veku. Tehotenský test sa musí opakovať vo vhodných intervaloch [39].

Podľa klinických odborníčov by o liečbe liekom Reblozyl mal rozhodovať hematológ alebo onkológ. DR žiada preskripčné obmedzenie pre hematológov, onkológov a internistov.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Klinické odborníčky uviedli, že pacienti musia za liečbou a transfúziami dochádzať do centier, ktoré môžu byť významne vzdialené od bydliska pacientov a predstavovať tak finančné náklady a starosti so zabezpečením dopravy. Odborníčky taktiež vyzdvihli nevhodnosť potreby hospitalizácie pre podanie LUS v súčasnosti, ktoré zaťažuje zdravotnícky personál aj samotných pacientov. Odborníčky nevidia potrebu hospitalizácie pre podanie

LUS, až na výnimočné prípady, preto by ambulantné podávanie zlepšilo dostupnosť liečby pre pacientov bez významného rizika.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Keďže LUS preukázal zníženie závislosti od transfúzií v porovnaní s EPO alfa, jeho prípadná kategorizácia môže mať pozitívny vplyv na každodenný život pacientov v dôsledku zníženia potreby návštev zdravotníckych centier.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientkam vo fertilnom veku musí lekár odovzdať kartu pacientky [40] a majú byť informované o potenciálnom teratogénnom riziku liečby Reblozylom a o nevyhnutnosti používania vysoko účinnej metódy antikoncepcie počas liečby [39]. Pacientky musia byť informované, že počas užívania liečby LUS a najmenej 3 mesiace po ukončení musia používať aspoň jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Liek Reblozyl je indikovaný na liečbu dospelých pacientov, pričom ochorenia MDS sa vyskytujú prevažne u starších pacientov. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky LUS [12].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383(9936):2239-2252. doi:10.1016/S0140-6736(13)61901-7
- [2] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
- [3] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku (FER) Reblozyl na účely kategorizácie liekov; Verejná verzia dokumentu dostupná 10/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37387> alebo <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37382>
- [4] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-2088.
- [5] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465. doi:10.1182/blood-2012-03-420489
- [6] Markuseková V., Bátorová A., Rohoň P: Súčasné možnosti liečby myelodysplastického syndrómu; Onkológia (Bratisl.), 2021;16(6):436-444; Dostupné 01/2026 z https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_6_2021_final%20%E2%80%93%20Markusekova.pdf
- [7] Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021;32(2):142-156. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.002; Dostupné 10/2025 z <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1>
- [8] MZ SR; Štandardné postupy: Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku u myelodysplastického syndrómu (MDS); Dostupné 10/2025 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-5-2021/17_2_SDLP-pre-geneticku-diagnostiku-u-myelodysplastického-syndromu-Onkologicka-genetika.pdf
- [9] Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022, Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně; Dostupné 10/2025 z https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/05/Doporučení_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha-2022-05-08.pdf
- [10] Jaroslav Čermák a Jan Starý: 10. Myelodysplastické syndromy (MDS) a myelodysplasticko/myeloproliferativní nemoci (MPN); Dostupné 10/2025 z https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/03/10-Myelodysplasticky_syndrom-verze-01-2023.pdf
- [11] Jaroslav Čermák: 26. Anémie při chronickém onemocnění; Dostupné 10/2025 z 26. Anémie při chronickém onemocnění
- [12] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Reblozyl; Dostupné 10/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_sk.pdf
- [13] EMA; Authorisation details Reblozyl; Dostupné 10/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl/authorisation-details>
- [14] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR, Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca, rok 2023; Dostupné 10/2025 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx
- [15] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2025 – 31.10.2025; Dostupné 10/2025 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202510>
- [16] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Binocrit; Dostupné 10/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_sk.pdf
- [17] ClinicalTrials.gov; A Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Participants Who Require Red Blood Cell Transfusions and Are ESA Naïve (COMMANDS); NCT03682536; Dostupné 10/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03682536>
- [18] Protokol štúdie COMMANDS, NCT03682536; Dostupné 10/2025 z https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/36/NCT03682536/Prot_SAP_000.pdf

- [19] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):419-25. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.
- [20] Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(9):e646-e658. doi:10.1016/S2352-3026(24)00203-5
- [21] Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, et al. Long-Term Transfusion Independence with Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent-Naïve, Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in the COMMANDS Trial. *Adv Ther*. 2025;42(7):3576-3589. doi:10.1007/s12325-025-03208-5
- [22] Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10399):373-385. doi:10.1016/S0140-6736(23)00874-7
- [23] Garcia-Manero G, Della Porta MG, Zeidan AM, et al. Updated overall survival (OS) and long-term transfusion-independence (TI) from the phase 3 COMMANDS trial in erythropoiesis-stimulating agent (ESA)-naïve patients (pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS). *J Clin Oncol*. 2026;44(16_suppl):6566. doi: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.656
- [24] DR, Dokumenty predložené ku konaniam ID 37387 a ID 37382 cez neverejnú zónu „Iné podania“ ako odpoveď DR na výzvu č.2. Dodané vo forme PDF: Garcia-Manero G et al. ASCO 2026 [Abstract 6566].
- [25] Santini V., Zeidan A. M., Platzbecker U., et al.: Clinical benefit of luspatercept treatment in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-naïve patients with Very low-, Low- or Intermediate-risk myelodysplastic syndromes in the COMMANDS trial; P785, Presented at the 2024 European Hematology Association (EHA) Hybrid Congress; June 13–16, 2024; Madrid, Spain
- [26]] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [27] Esther Natalie Oliva, Uwe Platzbecker, Matteo Giovanni Della Porta, Guillermo Garcia-Manero, Valeria Santini, Pierre Fenaux, Jake Shortt, Rami S. Komrokji, Christopher G. Pelligra, Shien Guo, Aylin Yucel, Mrudula B. Glassberg, Laurie Eliason, Ahmed Hnoosh, Dimana Miteva, Shelo Rose, Sandra Kreitz, Mikkael A. Sekeres, Amer M. Zeidan; Health-Related Quality of Life of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Red Blood Cell Transfusion-Dependent Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: Results from the Final Datacut of the Phase 3 COMMANDS Study. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 3216. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198374>
- [28] Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, Bowen D, de Witte T, Garcia-Manero G, Hellström-Lindberg E, Germing U, Stauder R, Malcovati L, Sekeres MA, Steensma DP, Gloaguen S. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1020-1030. doi: 10.1182/blood-2018-06-857102.
- [29] DR, Dokumenty predložené ku konaniam ID 37387 a ID 37382 cez neverejnú zónu „Iné podania“. Dodané vo forme PDF: Structured Submission, Annex to application for the amount and conditions of reimbursement of a medicinal product or food for special medical purposes submitted to the State Institute for Drug Control. 2024.
- [30] Lee J, Cho HJ, Kim J, et al. Prognostic Impact of Transfusion Dependency in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Clin Lab*. 2025;71(2):10.7754/Clin.Lab.2024.240820. doi:10.7754/Clin.Lab.2024.240820
- [31] Komrokji RS, Supina D, Navada S, et al. Transfusion Independence Corresponds With Survival in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome: Real-World Evidence From United States Insurance Claims. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(10):e740-e749. doi:10.1016/j.clml.2025.04.014
- [32] Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(12):1916-1924. doi:10.3324/haematol.2012.066100
- [33] Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81. Published 2009 Sep 8. doi:10.1186/1477-7525-7-81
- [34] Stauder R, Yu G, Koinig KA, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*. 2018;32(6):1380-1392. doi:10.1038/s41375-018-0089-x

[35] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x

[36] de Swart L, Smith A, Johnston TW, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol*. 2015;170(3):372-383. doi:10.1111/bjh.13450

[37] Chudej J, Sokol J, Mikušková E et al. Manažment anémie u pacientov s myelodysplastickým syndrómom. *Via Pract*. 2014; 11(3-4): 108 – 111.

[38] Garelus HK, Johnston WT, Smith AG, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med*. 2017;281(3):284-299. doi:10.1111/joim.12579

[39] ŠÚKL; REBLOZYL® (luspatercept), Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára; Dostupné 03/2026 z https://www.sukl.sk/buxus/docs/REBLOZYL_Kontrolny_zoznam_pre_lekara_4.pdf

[40] ŠÚKL; Karta pacientky Reblozyl; Dostupné 03/2026 z https://www.sukl.sk/buxus/docs/REBLOZYL_Karta_pacienta.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo luspatercept na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika, ktorí nemali v minulosti liečbu ESA (erytropoézu stimulujúce liečivá).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	Erika Gondová Rauschová
Názov organizácie	Hematologické odd. FNŠP F.D.Roosevelta v Banskej Bystrici
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. - zníženie počtu transfúzií jednotiek erytrocytov potrebných pre zabezpečenie primeranej kvality života pacienta - zníženie frekvencie ambulantných kontrol, hospitalizácií a návštev lekára, čo zvyšuje kvalitu života pacienta 2. zníženie počtu potrebných transfúzií jednotiek erytrocytov alebo dosiahnutie úplnej nezávislosti na transfúziách ideálne do 12 týždňov, resp. po dosiahnutí maximálnej dávky v ramp-up fáze lieku. Uvedené ciele zlepšujú významne kvalitu života pacienta, znižujú mortalitu a morbiditu spojenú s anemickým syndrómom a anémiou a tiež znižujú riziko preťaženia organizmu železom 3. V určitých skupinách pacientov určite áno, nielen na základe publikovaných štúdií (COMMANDS 1L a MEDALIST 2L) ale aj z reálnej praxe, keď sme u pacientov dosiahli nezávislosť na transfúziách alebo sme významne znížili počet transfúzií jednotiek erytrocytov za porovnateľné obdobie
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Keďže nemám prístup ani vedomosť o štatisticky relevantných údajoch o pacientoch s LR MDS na Slovensku a vychádzať z údajov jednej ambulancie alebo centra by bolo irelevantné, dá sa extrapolovať

vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	situácia štatisticky zmapovaná v iných krajinách ako napr. Česká republika . (Prevalencia nízkorizikového MDS je cca 8/100000 obyvateľov, čo by na Slovensku zodpovedalo cca 440) 2. Nie.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nie je používané aktuálne v iných indikáciách
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. vstupne sa odoberie anamnéza, krvný obraz s náterom periférnej krvi, metabolizmus železa a biochemické testy, hladina EPo, počet retikulocytov, odoberie sa ako rozhodujúci diagnostický krok biopsia kostnej drene s odberom aspirátu aj na genetiku. 2. Pacient po diagnostikovaní MDS dostáva hemosubstitúciu, EPo, kortikoidy, androgény, G-SCF a podobne 3. Nie. 4. Aktuálne len pokračovanie v hemosubstitúcií, opakovane genetických testov kostnej drene a ak sa objaví nová mutácia , môžeme indikovať lieky ako lenalidomid, pri vyššom riziku hypometylačné lieky a pod.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	hodnotené liečivo je na Slovensku možné podávať len a výlučne cestou hospitalizácie, napriek tomu, že by bol úplne bez problémov vhodný na ambulantné podanie rovnako ako všetky ostatné komparátory (EPo, transfúzie, G-CSF, androgény, kortikoidy a pod). Schválenie lieku len na hospitalizačné podanie považujem za iracionálne a paradoxne zvyšujúce záťaž pre pacienta, nemocnicu a celý systém a zvyšuje sa v neposlednom rade celá finančná záťaž (k cene podania lieku sa pridáva aj cena za hospitalizáciu , ubytovanie, strava, sesterská starostlivosť a pod.)
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Banská Bystrica ako centrum má široký spád, čo do počtu pacientov ale aj geograficky, a spadajú pod neho aj regióny s vyššou mierou nezamestnanosti a chudoby. Pacienti často musia dochádzať hodiny do centra, nemajú finančné možnosti ani na zabezpečenie dopravy Podávanie transfúzií nie je dostupné vo všetkých ambulanciách v spáde, preto pacienti musia dochádzať desiatky kilometrov. Subkutánne podanie niektorých liekov je pre niektoré skupiny pacientov v domácom prostredí nerealizovateľné (malhygiena, nemajú prístup k osobe, ktorá by im liek pichla, sami nie sú schopní si liek aplikovať a podobne
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ, onkológ, internista v súlade s indikačnými obmedzeniami
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Aktualne uhrada prebieha cez DRG, pacienti musia byť prijatí na lôžko, čo extrémne komplikuje podávanie a nastavovanie pacientov, zvyšuje finančné náklady a vyťažuje už aj tak poddimenzovaný sesterský ale aj lekársky personál. Kategorizácia a možnosť ambulantného podania zjednoduší a sprístupní liek všetkým pacientom, ktorí ho majú medicínsky indikovaný ale z iných dôvodov (logistika, finančné zázemie, rodinné zázemie, vzdialenosť a pod) sa pre nich stáva v dnešnom stave nevhodným.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
• Dlhodobá a frekventne hemosubstituovaní pacienti majú vysoké riziko preťaženia organizmu železom a následných komplikácií z toho vyplývajúcich, existuje vyššie riziko reakcií na transfúzie a tvorba aloprotilátok, ktoré následne ďalšiu substitúciu komplikujú. • Pri liečbe MDS nie je jednoznačne a 100% efektívna liečebná metóda na zníženie alebo úplné odstránenie závislosti od ERD, ktorá by bola efektívna pre každý typ MDS a každého pacienta, preto je potrebné rozširovať portfólio liečebných možností, ktoré dokážu transfúziu závislosť a z nej vyplývajúce komplikácie minimalizovať. • Pacienti potrebujú liečbu, ktorá zníži potrebu častého dochádzania do ambulancií /centier na podávanie ERD, liečbu, ktorá stabilizuje hladinu hemoglobínu bez potreby podávania ERD, a tým zlepši kvalitu ich života a zredukuje mortalitu a morbiditu, ktoré sú s tým spojené. • Luspatercept predstavuje liečebnú možnosť pre pacientov, ktorá pomocou minimalizácie transfúznej závislosti znižuje sprievodné nežiadúce efekty liečby ako napr. preťaženie železom, a má potenciál významne zlepšiť kvalitu života pacientov.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Doplňujúce otázky v priebehu hodnotenia

1. Definuje sa riziko MDS v klinickej praxi na základe revidovaného Medzinárodného prognostického skórovacieho systému (z angl. International Prognostic Scoring System, IPSS-R) alebo na základe iných kritérií?

Pacientov v klinickej praxi stratifikujeme podľa IPSS-R, na základe výsledku tohoto skóre pacientov delíme na 5 skupín (very low, low, intermediate, high, very high)

2. Sú v klinickej praxi pacienti testovaní na prítomnosť genetických mutácií, napr. delécie 5q (del5q) alebo iné? Viete odhadnúť aký podiel pacientov má mutáciu del5q? Ako sú títo pacienti liečení v slovenskej klinickej praxi?

Pacientovi je vstupne odobratá vzorka kostnej drene a tá je následne vyšetrená aj v rámci genetického vyšetrenia na prítomnosť špecifických mutácií spojených s MDS. Je to úplný zlatý štandard a bez stanovenia genetického profilu nie je možné úplne presne zaklasifikovať ochorenie. Čo sa týka del(5q), vo svete má cca 10-20% pacientov s MDS aj mutáciu del(5q), ale izolovanú deléciu 5q, na ktorú sa asi pýtate, vo svete popisujú v 5-10%. MDS s izolovanou deléciou 5q, historicky 5q- syndróm, má totiž veľmi dobrú prognózu a je nízko rizikový, ale ak sa del(5q) vyskytne v kombinácii napr. v rámci komplexného karyotypu, je prognóza zlá bez ohľadu na jej prítomnosť. V praxi na Slovensku je štandardom po zlyhaní Erytropoetínov indikovať lenalidomid v štandardnom dávkovaní.

3. Ako je v praxi definovaná závislosť/nezávislosť pacienta na transfúziách?

Závislosť od transfúzií je definovaná ako anémia (nemusí byť nutne ťažká, ak je pacient krehký, môže sa anemický syndróm manifestovať aj pri vyšších hladinách HGB ako 70-80g/L), kedy pacient potrebuje substitúciu 2 a viac TU ERD každých 28 dní a tento stav trvá aspoň 3 nasledujúce mesiace.

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo luspatercept na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrémov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika, ktorí nemali v minulosti liečbu ESA (erytropoézu stimulujúce liečivá).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás	
Vaše meno	MUDr. Natália Štecová
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Klinika hematológie a onkohematológie
Pracovná pozícia	Lekára, krajský odborník v odbore
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Zlepšenie kvality života pacientov, ktoré priamo súvisí s prítomnou, alebo neprítomnou anémiou, tzn. hladinou hemoglobínu 2. zvýšenie hemoglobínu, nezávislosť na transfúziách za 2-4 mesiace, zníženie rizika preťaženia železom pri opakovaných transfúziách, s tým súvisiace zníženie úmrtnosti, zníženie rizika progresie do akútnej leukémie. Preťaženie železom je pri opakovaných transfúziách pravidelný jav a vyžaduje si ďalšiu intervenciu – chelatačnú liečbu, pri jej nedostatočnom efekte hrozí poškodenie parenchýmových orgánov a ich zlyhávanie (srdce, pečeň, obličky atď.) 3. Na základe výsledkov publikovaných štúdií COMMANDS 1L a MEDALIST 2L a reálnych skúseností z praxe z rôznych krajín má liek významný klinický prínos
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 60-80 ? len odhad 2. Nie
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nie je používané nad rámec SPC

A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. V okresných hematologických ambulanciách – väčšinou v rámci nemocníc a v centrách- univerzitné nemocnice – základom je kompletné vyšetrenie kostnej drene vrátane prietokovej cytometrie, genetického vyšetrenia a histologické vyšetrenie kostnej drene 2. Erytropoetín, transfúzie erytrocytov 3. Existujú, ale nie sú aktualizované 4. Znovu transfúzie erytrocytov, klasický erytropoetín. U mladých pacientov cca do 50 rokov (ale tých je veľmi málo, lebo ide prevažne o staršiu populáciu pacientov) transplantácia kostnej drene, ak sa nájde HLA kompatibilný darca... spolu cca 5 % všetkých pacientov s vyššie uvedenými charakteristikami
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo je používané len v centrách a vo veľmi obmedzenom množstve, pretože úhrada je cez DRG počas hospitalizácie, no nie je možné MDS pacientov hospitalizovať ako z prevádzkových, tak aj medicínskych a ekonomických dôvodov. 90-95% pacientov je liečených ambulantne aj mimo centier transfúzií, erytropoetínom a inou podpornou liečbou.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Vo vzdialených regiónoch, malých ambulanciách na perifériách
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	V prípade nedostupnosti tejto liečby (chýbajúcej kategorizácie) bude veľká časť pacientov stále v riziku komplikácií najmä z mnohopočetných transfúzií. Mnohí pacienti a ich rodinní príslušníci majú vďaka internetu, umelej inteligencii a pod. prístup k informáciám a majú prehľad, aké možnosti liečby ich ochorenia existujú, niektorí z vlastnej iniciatívy konzultujú aj zahraničné pracoviská. Je veľmi ťažké im vysvetľovať, že nemôžu dostať lepšiu liečbu a prečo.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	• hematológ, onkológ • na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Aktuálne prebieha úhrada cez DRG, čo značne limituje až úplne znemožňuje používanie lieku, lebo nie je možné týchto pacientov hospitalizovať a podávanie lieku sa opakuje. Aj z medicínskeho hľadiska nie je vhodné, ani potrebné aby kvôli tejto liečbe bol pacient opakovane hospitalizovaný • Kategorizácia lieku prispieje k lepšej dostupnosti liečby
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Pacienti, ktorí dlhodobo potrebujú transfúzie, majú vyššie riziko rozvoja AML a zdravotné komplikácie spojené s preťažením železom. • Stále chýba účinná liečba anémie u pacientov s MDS s nižším a stredným rizikom, ktorá by znížila potrebu transfúzií. • Luspatercept je nová možnosť pre pacientov, ktorá pomáha znížiť transfúznou záťaž. • Úhrada cez DRG v rámci hospitalizácie je absolútne nevhodný spôsob, ako priblížiť túto liečbu pacientom, tento spôsob by mal byť realizovaný len výnimočne pri nejakých komplikáciách, nesúvisiacich s luspaterceptom a vyžadujúcich si hospitalizáciu.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Doplňujúce otázky v priebehu hodnotenia

1. Definuje sa riziko MDS v klinickej praxi na základe revidovaného Medzinárodného prognostického skórovacieho systému (z angl. International Prognostic Scoring System, IPSS-R) alebo na základe iných kritérií?

Riziko MDS sa v klinickej praxi definuje na základe revidovaného Medzinárodného prognostického skórovacieho systému Prognostic Scoring System, IPSS-R (ale nemôžem ručiť za všetkých lekárov).

2. Sú v klinickej praxi pacienti testovaní na prítomnosť genetických mutácií, napr. delécie 5q (del5q) alebo iné? Viete odhadnúť aký podiel pacientov má mutáciu del5q? Ako sú títo pacienti liečení v slovenskej klinickej praxi?

Pacienti sú testovaní na prítomnosť genetických mutácií, napr. aj delécie 5q (del5q). Počet neviem odhadnúť, keďže neexistuje slovenský register, ale toto vyšetrenie robia len dve pracoviská (Medirex a NOÚ a tam by sa počet dal zistiť). Transfúzie + erytropoetín, lenalidomid ak je závislý na transfúziách

3. Ako je v praxi definovaná závislosť/nezavislosť pacienta na transfúziách?

4-6 transfúzií za 6 mesiacov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky C

Liečivo luspatercept na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrómov (myelodysplastic syndromes, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika, ktorí nemali v minulosti liečbu ESA (erytropoézu stimulujúce liečivá).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás

Vaše meno	MUDr. Stanislava Fliegová
Názov organizácie	Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava
Pracovná pozícia	Lekár- hematológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Redukcia transfúznej závislosti/dosiahnutie transf. nezávislosti, redukcia návštev a laborat. vyšetrení, lepšia kvalita života

2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	2. dosiahnutie transfúznej nezávislosti v trvaní aspoň 12 týždňov resp. redukcia transfúzií ERM na 1-2 TU v priebehu 12 týždňov, absencia známk preťaženia železom 3. Áno, benefit liečby bol preukázaný v dvoch veľkých štúdiách, na základe ktorých bol liek schválený
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Register pac. s MDS v SR nie je, v prípade podobnej incidencie ako napr. v ČR by išlo asi okolo 50-55 pac. ročne 2. Pacienti s MDS s nízkym a stredným rizikom, ideálne ešte bez transfúznej závislosti
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Liek nemá off label indikácie
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Lekár 1.kontaktu (všeobecný lekár, internista) odošle pac. k rajónnemu hematológovi, ktorý pacienta zdiagnostikuje – potvrdí dg. alebo pošle na dovyšetrovanie do centra 2. Podávanie liekov stimulujúcich erytropoézu (ESA) a transfúzie erytrocytov + chelačná liečba pri preťažení železom 3. V SR nie sú ŠDTP pre liečbu MDS, odporúčania sú napr. podľa českých kolegov (10 Myelodysplastický syndrom verze 01-2023), NCCN guidelines,... 4. Transfúzna liečba pri nízkom/strednom riziku, v prípade progresie ochorenia do vyšších rizikových skupín hypometylačná liečba resp. ak je pacient vhodný – alogénna transplantácia kmeňových buniek
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	V rámci SR prebieha liečba výhradne v centrách, nakoľko podanie lieku vyžaduje hospitalizáciu pac. V okolitých štátoch ide o ambulantné podanie.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Ambulantné podávanie lieku by zjednodušilo prístup k pacientovi, odbremenilo by nemocničný systém a predovšetkým zlepšilo kvalitu života pac.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ v centre ako aj v rajóne
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nutnosť 24-hodinovej hospitalizácie pri podkožnom podávaní lieku v dôsledku hradenia lieku cez DRG systém
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Doplňujúce otázky v priebehu hodnotenia

1. Definuje sa riziko MDS v klinickej praxi na základe revidovaného Medzinárodného prognostického skórovacieho systému (z angl. International Prognostic Scoring System, IPSS-R) alebo na základe iných kritérií?

MDS sa stratifikuje do rizikových skupín na základe revidovaného Medzinárodného prognostického skórovacieho systému (z angl. International Prognostic Scoring System, IPSS-R), avšak v súčasnosti sa do popredia dostáva Molekulový prognostický skórovací systém, tzv IPSS-M.

2. Sú v klinickej praxi pacienti testovaní na prítomnosť genetických mutácií, napr. delécie 5q (del5q) alebo iné? Viete odhadnúť aký podiel pacientov má mutáciu del5q? Ako sú títo pacienti liečení v slovenskej klinickej praxi?

Áno, vyšetrenie del5q patrí medzi základné genetické vyš. pri diagnóze MDS (+ postihnutie 7, 8 chromozómu, MECOM a TP53), na vyžiadanie sa realizuje aj NGS vyšetrenie (Next generation sequencing), ktoré vie cielene odhaliť mutácie jednotlivých génov s prognostickým významom (používa sa pri hodnotení rizika pomocou IPSS-M) Mutácia del5q sa vyskytuje u 10-20% pacientov (patrí medzi časté mutácie), avšak ako sólo mutácia je prítomná len u polovice pacientov, druhá polovica má pridružené mutácie. Pacienti s izolovanou mutáciou del5q nízkeho a stredného rizika podľa IPSS-R, u ktorých zlyhala liečba ESA alebo je táto liečba nevhodná, sú u nás liečení imunomodulačnou liečbou - lenalidomidom (hrubý odhad na našej klinike je cca max do 10 pacientov ročne)

3. Ako je v praxi definovaná závislosť/nezavislosť pacienta na transfúziách?

Transfúzna závislosť je definovaná potrebou TU ERM (transfúzie erytrocytov) podľa hodnoty Hb (hemoglobínu) a prejavov anemického syndrómu. U pac.s hodnotami Hb pod 90g/l a prejavmi anemického syndrómu, u starších pacientov, pacientov s kardiologickými a inými komorbiditami držíme hladinu Hb zvyčajne nad 90g/l. Pri mladších resp. bez komorbidít je táto hladina nižšie - 80g/l. Transfúzna nezávislosť-pacient minimálne po dobu 4-8 týždňov nevyžaduje TU ERM.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva luspatercept v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 26.01.2026	Dátum odpovede: 25.02.2026	
Predloženie odôvodnenia výberu jednotlivých parametrizácií použitých vo FEM.	DR poskytol odôvodnenie výberu jednotlivých parametrizácií použitých vo FEM.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 17.06.2026	Dátum odpovede: 16.07.2026	
Dodať najnovšie dáta z klinickej štúdie COMMANDS prezentované na konferencii EHA 2025 a zapracovať ich do FEM.	DR poskytol výsledky štúdie z DCO 02/2025 a 10/2025. DR výsledky nezpracoval do FEM.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Ako je diskutované v časti 5.1.3, nezpracovanie najnovších dát predstavuje neistotu v modelovaní prínosu.
Umožniť využitie funkcie „Use nested subsequent-line survival model“ vo FEM a vysvetliť predpoklady a vstupy tohto nastavenia.	DR neumožnil využitie uvedenej funkcie v modeli. DR uvádza, že funkcia bola v modeli výlučne na testovacie účely.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Preferovali by sme modelovanie OS v 1L a SL na základe kriviek špecifických podľa línie liečby.
Zapracovať zohľadnenie účinnosti liečby v modelovaní prínosu u pacientov, ktorí stratili odpoveď, ale naďalej ostávajú na prvolíniovej liečbe.	DR uvedené do modelu nezpracoval. DR uvádza, že počas liečby môže dôjsť ku krátkodobej strate odpovede, a že tento efekt bude mať zanedbateľný vplyv na výpočet ICUR.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Ako uvádzame v časti 5.1.5, toto nastavenie nezodpovedá reálnemu prínosu pri zotrvaní na liečbe po strate odpovede.
Zdôvodniť výber parametrizácie pre OS v stave Akútna myeloidná leukémia (AML) a vysokorizikové myelodysplastické syndrómy (HrMDS).	DR poskytol čiastočné a nejednoznačné odôvodnenie výberu uvedenej parametrizácie.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť zdroj dát o zotrvaní na liečbe použitých v predložnom modeli dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis, BIA) a spôsob ich výpočtu.	DR uviedol zdroj dát.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 22.06.2026	Dátum odpovede: 06.07.2026	
Uviesť zdroj jednotkových nákladov z FER z tabuľky 27 a tabuľky 28 na str. 66-67, hlavne zdroj pre náklady za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií a za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií - emergency	DR uviedol zdroj pre náklady za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií a za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií – emergency. DR neuviedol zdroje pre ostatné údaje v tabuľkách 27 a 28. DR zároveň identifikoval chybu formátovania vo vstupných údajoch modelu pri ktorej náklady za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií bola v modeli v bunke L45 na hárku MRU vložené ako text a hodnota nevstupovala ďalej do modelu.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Absencia zdroja údajov z uvedených tabuliek predstavuje neistotu. Chybný formát vstupujúcich nákladov za hospitalizáciu z dôvodu komplikácií sme opravili a opravený FEM považujeme za základný scenár DR.
Uviesť zdroj 3 % ročného nárastu incidentných pacientov pri analýze dopadu na rozpočet	DR uvádza, že 3 % ročný nárast je jeho interným odhadom.	Odpoveď akceptujeme.
Upresniť spôsob odvodenia / zdroj odhadu ■■■ % penetrácie trhu pre Reblozyl a vysvetliť, či je pri odhade penetrácie trhu zohľadnené, že Reblozyl sa podľa požadovaného IO má podávať iba v 1. línii	DR potvrdil, že výpočet celkového počtu pacientov počíta s použitím luspaterpecptu iba v 1. línii. DR uviedol, že odhad penetrácie na úrovni ■■■ % je založený na interných údajoch DR.	Odpoveď neakceptujeme, v nastavení aplikujeme vlastný odhad penetrácie trhu.