



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Leukine (sargramostim)**  
**we wskazaniu:**  
**autoimmunologiczna proteinoza**  
**pęcherzyków płucnych (APAP)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.11.2020

Data ukończenia: 12 sierpnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców - nie dotyczy.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>6MWD</b>	test 6 minutowego spaceru
<b>A-aO<sub>2</sub></b>	różnica/gradient tlenu pęcherzykowo-tętniczego
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności
<b>AHRQ</b>	<i>Agency for Healthcare Review and Quality</i>
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APAP</b>	autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych
<b>CEA</b>	antygen rakowo-łódkowy
<b>COPD</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>CT</b>	tomografia komputerowa
<b>CYFRA</b>	cytokeratyna
<b>DLco</b>	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
<b>DSS</b>	wskaźnik oceny ciężkości choroby
<b>EU</b>	Unia Europejska
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa płuc
<b>GM-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> )
<b>H-ARS</b>	Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>ITT</b>	populacja <i>intention to treat</i>
<b>KL-6</b>	mucyno-podobna glikoproteina
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>MCP-1</b>	białko chemotaktyczne monocytów 1
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PaO<sub>2</sub></b>	ciśnienie parcjalne tlenu tętniczego
<b>PAP</b>	proteinoza pęcherzyków płucnych
<b>PLC</b>	placebo
<b>PK</b>	punkt końcowy
<b>SARG</b>	sargramostym
<b>TLC</b>	całkowita pojemność płuc
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)
<b>VC</b>	pojemności życiowa płuc
<b>WLL</b>	płukania całego płuca (ang. <i>whole lung lavage</i> )
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	7
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	7
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	7
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	9
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>11</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>13</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>15</b>
9.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	17
9.1.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji.....	17
9.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	27
9.2. Ograniczenia badań i analizy .....	27
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>29</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	29
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	29
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>30</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>33</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>34</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	34
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	36

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego	30.06.2020 r. PLD.45340.1707.2020.1.KW
---	---

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Leukine, sargramostim, fiolki á 250 mcg, we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.)

---

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 256 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowane technologie medyczne:*

- Leukine, sargramostim, fiolki á 250 mcg;
- 

*Do finansowania we wskazaniach:*

- autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP).
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.06.2020 r., znak PLD.45340.1707.2020.1.KW (data wpływu do AOTMiT: 30.06.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg;

we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż jak dotąd do MZ wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu. Pacjent wnioskuje o 168 fiołek niezbędnych do przeprowadzenia 24 tygodniowej kuracji. Cena 5 fiołek produktu leczniczego Leukine wynosi 1 447,47\$ (na podstawie <http://www.drugs.com/price-guide/leukine>).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar proteinosis*. PAP) jest chorobą płuc polegającą na gromadzeniu się w pęcherzykach płucnych surfaktantu. Powoduje to upośledzenie wymiany gazowej, czyli czynności płuc. Istnieją trzy postaci tej choroby:

- **autoimmunologiczna (APAP)** - jest związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego i stanowi ok. 90 % przypadków proteinozy pęcherzyków płucnych;
- wtórna - rzadka postać występująca u osób dorosłych, pojawia się w następstwie pylicy, chorób układu krwiotwórczego, w tym nowotworów tego układu czy w przypadku nietolerancji niektórych aminokwasów oraz w chorobach infekcyjnych (gruźlica, AIDS);
- wrodzona - jest dziedziczna i związana z zaburzeniami genetycznymi.

Źródło: <https://www.mp.pl>, Szczeklik 2018

#### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność szacuje się na 0,36-3,7/młn, mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 39 lat. Ponad 70% chorych stanowią mężczyźni; większość z nich pali tytoń, natomiast ~80% kobiet chorych na proteinozę nie pali tytoniu.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Choroba zwykle zaczyna się powoli narastającą dusznością oraz suchym kaszlem. Może występować zmęczenie, rzadko utrata masy ciała lub stan podgorączkowy. Zwiększona skłonność do ciężkich zakażeń układu oddechowego, również drobnoustrojami oportunistycznymi (głównie u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności płuc). W badaniu przedmiotowym zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości. W stadium zaawansowanym występują trzeszczenia, palce pałeczkowate i sinica.

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. U 10% chorych dochodzi do samoistnej regresji, u kolejnych 30% - do stabilizacji choroby. W pozostałych przypadkach stan kliniczny stopniowo się pogarsza (czasem z przejściową poprawą). Odsetek przeżyć 5-letnich sięga 95%. Zakażenia oportunistyczne występują przede wszystkim u osób nieleczonych.

Właściwe leczenie poprawia rokowanie. Blisko 70% chorych przeżywa 10 lat.

Źródło: Szczeklik 2018

## 3.2. Liczebność populacji

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię, jednak nie przedstawiono w niej informacji na temat liczebności populacji.

### 3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż jak dotąd do MZ wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. Informacje o ocenianej technologii [Ulotka Leukine, FDA]

<b>Nazwa leku</b>	Leukine
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Partner Therapeutics, Inc
<b>Postać i droga podania</b>	fiolki z proszkiem służącym przygotowaniu roztworu do wstrzykiwań, podanie podskórne lub dożylnie
<b>Opakowanie</b>	1 opakowanie zawiera 5 fiolek;
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	każda fiołka zawiera 250 mcg. sargramostynu*
<b>Wskazania</b>	<p>W celu skrócenia czasu regeneracji poziomu neutrofilii, zmniejszenie częstości występowania ciężkich, zagrażających życiu oraz śmiertelnych zakażeń, występujących w następstwie chemioterapii indukcyjnej u dorosłych pacjentów w wieku <math>\geq 55</math> lat z ostrą białaczką szpikową (AML).</p> <p>W celu mobilizacji hematopoetycznych komórek progenitorowych do krwi obwodowej w celu pobrania ich metodą leukaferazy i wykonania przeszczepu autologicznego u dorosłych pacjentów.</p> <p>W celu przyspieszenia odbudowy szpiku po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek progenitorowych krwi obwodowej u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 2</math> lat.</p> <p>W celu przyspieszenia rekonstrukcji szpiku kostnego po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 2</math> lat.</p> <p>W celu leczenia opóźnionej regeneracji granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>delayed neutrophil recovery</i>) lub odrzucenia przeszczepu po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 2</math> lat.</p> <p>W celu zwiększenia przeżycia dorosłych i dzieci w wieku od urodzenia do 17 lat, narażonych na działanie mielosupresyjnej w wyniku choroby popromiennej (ang. <i>Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]</i>).</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>AML, regeneracja poziomu neutrofilii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 mcg/m<sup>2</sup>/dzień podane dożylnie w trakcie 4 godzinnej wlewu;</li> </ul> <p>Mobilizacja hematopoetycznych komórek progenitorowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 mcg/m<sup>2</sup>/dzień podane dożylnie w trakcie 24 godzinnej wlewu, lub podanie podskórne raz dziennie;</li> </ul> <p>Po przeszczepie komórek progenitorowych krwi obwodowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 mcg/m<sup>2</sup>/dzień podane dożylnie w trakcie 24 godzinnej wlewu, lub pojedyncza dawka podana podskórnie;</li> </ul> <p>Rekonstrukcja szpiku kostnego po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 mcg/m<sup>2</sup>/dzień podane dożylnie w trakcie 2 godzinnej wlewu;</li> </ul> <p>Odrzucenie przeszczepu lub opóźniona regeneracja granulocytów obojętnochłonnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 mcg/m<sup>2</sup>/dzień przez 14 dni, podane dożylnie w trakcie 2 godzinnej wlewu;</li> </ul> <p>Pacjenci narażeni na działanie mielosupresyjne w wyniku choroby popromiennej – raz dziennie w podaniu podskórnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli oraz dzieci &gt; 40 kg m.c. – 7 mcg/kg;</li> <li>dzieci od 15 do 40 kg m.c. – 10 mcg/kg;</li> <li>dzieci poniżej 15 kg m.c. – 12 mcg/kg.</li> </ul>
<b>Środki ostrożności</b>	<p>Reakcje nadwrażliwości: u pacjentów, u których wystąpi poważna reakcja alergiczna należy na stałe przerwać leczenie z pomocą preparatu Leukine;</p> <p>Reakcje związane z podaniem: należy wydłużyć czas podania lub je przerwać;</p> <p>Wysiłek i zespół wycieku włócnikowego: należy obniżyć dawkę leku, przerwać podanie lub zastosować leki moczopędne. W trakcie terapii należy monitorować masę ciała i stan nawodnienia;</p> <p>Arytmie nadkomorowe: ryzyko może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie. Należy wdrożyć postępowanie medyczne oraz przerwać leczenie z pomocą preparatu Leukine.</p>

\*sargramostyn - rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF)

Oceniana technologia medyczna stanowi wskazanie *off-label* dla preparatu Leukine.



## **4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Oceniana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

**Tabela 2. Opinia eksperta klinicznego dotycząca preparatu Leukine i jego finansowania**

	<b>prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort Kierownik Zakładu Patomorfologii Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc</b>
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Zgodnie z dostępnymi danymi stosowanie preparatów GM-CSF powoduje poprawę u ok. 60% chorych.”*
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	<i>nie przedstawiono</i>
<b>Inne uwagi</b>	<i>nie przedstawiono</i>

\*Leukine jest preparatem zawierającym sargramostyn - rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) – komentarz analityka Agencji.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 28.07.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>).
- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą przedmiotowego wskazania: UpToDate 2020. Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
UpToDate 2020	<p><b><u>Leczenie autoimmunologicznej proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP)</u></b></p> <p>Wybór metody leczenia APAP zależy od ciężkości przebiegu choroby. U pacjentów z łagodnym przebiegiem zaobserwowano wysoki stopień występowania samoistnych remisji.</p> <p>W największym badaniu przebiegu naturalnego APAP u pacjentów bezobjawowych najczęściej występowała remisja lub stabilizacja choroby, pogorszenie zaobserwowano jedynie u 8% z nich. U pacjentów objawowych stabilizacja choroby wystąpiła u 45%, poprawa u 30% natomiast pogorszenie u 25% pacjentów. U pacjentów chorujących dłużej była większa szansa na wystąpienie pogorszenia choroby.</p> <p>Leczenie wspomagające – w związku z powodowanym przez PAP zaburzeniem funkcji makrofagów w płucach, wszystkim pacjentom z PAP należy doradzać wykonywanie dorocznych szczepień przeciw grypie oraz dopasowanych do wieku szczepień przeciwko zapaleniu płuc.</p> <p>Należy również doradzać pacjentom zaprzestanie palenia papierosów.</p> <p><b><u>Leczenie pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami</u></b></p> <p>Pacjenci bez objawów (z niewielkimi zaburzeniami fizjologicznymi lub bez nich) oraz pacjenci z łagodnymi objawami, normoksją w spoczynku oraz normoksją lub łagodną hipokseją podczas wysiłku, <b>nie wymagają natychmiastowego leczenia</b> i mogą być obserwowani z okresową oceną: objawów, poziomu natlenienia, funkcji płuc i/lub wyników badań obrazowych płuc; wykonywanych w celu zidentyfikowania postępu choroby.</p> <p><b><u>Leczenie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami</u></b></p> <p>Pacjenci z chorobą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (na podstawie objawów i badań fizjologicznych), mogą zdecydować się na płukanie całego płuca lub próbę leczenia eksperymentalnego [np.: <b>podskórny lub wziewny rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)</b> lub rytuksymab]. Proponowane jest leczenie sekwencyjne, zaczynając od płukania całego płuca (ang. <i>whole lung lavage</i>, WLL). Jeżeli wystąpi pogorszenie objawów lub pacjent nie toleruje płukania płuc, należy rozpocząć leczenie za pomocą <b>wziewnych GM-CSF</b>. Jeśli odpowiedź na płukanie całych płuc i <b>GM-CSF</b> jest niewystarczająca lub wiąże się z nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi, można spróbować rytuksymab.</p> <p><b><u>Płukanie całego płuca</u></b> – należy wykonywać w znieczuleniu ogólnym przez rurkę dotchawiczą o podwójnym świetle. Jest to najszerzej akceptowana i skuteczna forma leczenia pacjentów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Konkretnie kryteria kwalifikacji do tego sposobu leczenia nie zostały formalnie ocenione. Autorzy zalecają jej użycie u pacjentów z potwierdzoną histologicznie chorobą oraz jednym z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spoczynkowy PaO<sub>2</sub> &lt;65 mmHg (8,67 kPa, na poziomie morza);</li> <li>• różnica tlenu pęcherzykowo-tętniczego (A-aO<sub>2</sub>) ≥40 mmHg w spoczynku;</li> <li>• ciężka duszność i hipoksemia w spoczynku lub podczas ćwiczeń;</li> </ul> <p>Przeciwwskazania do WLL obejmują: nieuleczalne zaburzenia krzepnięcia, ryzyko związane ze znieczuleniem i występowanie niestabilności krążeniowo-oddechowej.</p> <p>Powikłania WLL: nieprawidłowe ułożenie rurki dotchawiczej, przelanie się soli fizjologicznej do przeciwnego płuca, hipoksemia piersiowa, odma opłucnowa i hydropodma opłucnowa.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Rekombinowane GM-CSF</b> - doświadczenie ze stosowaniem <b>rekombinowanego GM-CSF (sargramostymu)</b> podawanego przez inhalację lub wstrzyknięcie podskórne rośnie, chociaż nadal pozostaje wskazaniem off-label dla APAP. Wstępne badania sugerują, że odsetek osób odpowiadających na <b>GM-CSF</b> jest mniejszy niż w przypadku WLL. W związku z eksperymentalnym charakterem terapii <b>GM-CSF</b>, WLL jest stosowany jako terapia podstawowa, a <b>GM-CSF</b> są zarezerwowane dla pacjentów którzy nie mogą być leczeni za pomocą WLL, lub WLL okazało się nieskuteczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę łatwość podania oraz prawdopodobnie lepszą odpowiedź po podaniu wziewnym, w porównaniu do podania podskórnego, w pierwszej kolejności należy zastosować inhalację.</p> <p><b>Wziewne rekombinowane GM-CSF</b> - <b>rekombinowany GM-CSF</b> podany za pomocą inhalacji nieznacznie poprawia czynność płuc i może ułatwić usuwanie kompleksu GM-CSF-przeciwciała z płuc. Do podawania wziewnego <b>rekombinowany GM-CSF</b> rozcieńcza się w 2 ml normalnej soli fizjologicznej i podaje przez nebulizator.</p> <p><b>Podskórne rekombinowane GM-CSF</b> - odsetek odpowiedzi na podane podskórnie <b>rekombinowane GM-CSF</b> wynosi nieco mniej niż 50 procent. Spadające poziomy przeciwciał GM-CSF w surowicy wydają się korelować z pozytywną odpowiedzią na terapię <b>GM-CSF</b>. Działania niepożądane są łagodne i obejmują: gorączkę, zmęczenie, ból głowy i powikłania w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Wielu pacjentów z APAP nie wykazuje prawidłowej odpowiedzi hematologicznej na pozajelitowe <b>GM-CSF</b>. W celu uzyskania niewielkiego zwiększenia liczby białych krwinek mogą być wymagane bardzo duże dawki czynnika wzrostu.</p> <p>Dla <u>rytuksymabu</u> oraz <u>terapeutycznej wymiany osocza</u> w dokumencie UpToDate nie przedstawiono żadnych rekomendacji, przedstawiono jedynie po krótko informacje o badaniach.</p> <p><u>Przeszczep płuca</u> - przeszczep płuca przeprowadzono u niewielkiej liczby pacjentów z APAP, u niektórych z nich doszło do nawrotu choroby w alloprzeszczepie płuca.</p> <p><u>Przyszłe terapie</u> - wyprowadzenie makrofagów z pluripotencjalnych komórek macierzystych z korektą genetyczną jest obiecującą metodą badawczą odtworzenia populacji wadliwych makrofagów u pacjentów z dziedzicznym PAP.</p> <p><u>Choroba oporna na leczenie</u> – nie jest znana optymalna terapia dla pacjentów z chorobą postępującą pomimo zastosowania WLL i <b>GM-CSF</b>. Wybór terapii eksperymentalnej (np.: rytuksymab, terapeutyczna wymiana osocza), udział w badaniu klinicznym lub przeszczep płuca, należy rozważyć dla każdego pacjenta indywidualnie.</p> <p><u>Terapie nieskuteczne</u> - glukokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne nie odgrywają roli w leczeniu APAP. Ich zastosowanie może zwiększać śmiertelność.</p>

Zgodnie z rekomendacją UpToDate 2020 podstawową metodą leczenia APAP jest płukanie płuc (WLL). W przypadku braku skuteczności WLL lub braku możliwości zastosowania tej metody, należy rozważyć zastosowanie **rekombinowanych GM-CSF** (w tym **sargramostym**). W pierwszej kolejności należy go podać w postaci wziewnej. Brak rekomendacji dotyczących zastosowania innych wymienionych w dokumencie sposobów leczenia APAP (rytuksymab, terapeutyczna wymiana osocza lub przeszczep płuca). Nie należy u pacjentów z APAP stosować glukokortykosteroidów.

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Leukine (sargramostim) we wskazaniu autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 28.07.2020 r. z użyciem słów kluczowych „leukine” i „sargramostim” nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących przedmiotowej technologii medycznej.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

W rekomendacji UpToDate nie wskazano żadnej farmakologicznej technologii alternatywnej dla rekombinowanych GM-CSF (w tym sargramostymu).

Zdaniem eksperta terapią alternatywną jest: „płukanie w znieczuleniu ogólnym miąższu płuca - płukanie powoduje usunięcie treści wypełniającej światło pęcherzyków, poprawiając wydolność oddechową”.

Komentarz analityka Agencji:

Wskazana wytycznych oraz w opinii eksperta technologia medyczna (WLL), zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie UpToDate 2020, stanowi podstawową metodę leczenia ocenianego wskazania. Jedynie w przypadku braku skuteczności WLL lub braku możliwości zastosowania tej metody, należy rozważyć zastosowanie rekombinowanych GM-CSF. Należy zaznaczyć, że WLL jest świadczeniem medycznym, w związku z czym nie zostało uznane za komparator dla ocenianej substancji.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania Leukine (sargramostim) we wskazaniu APAP przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.07.2020 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano jedynie kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Strategii wyszukiwania nie ograniczono pod kątem ocenianych punktów końcowych ani komparatorów. Strategię przygotowały i zaimplementowały w ww. bazach 2 osoby. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji**

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>proteinoza pęcherzyków płucnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sargramostyma</li> </ul>	
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowolny</li> </ul>	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji</li> </ul>	
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W ramach przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono 2 badania kliniczne: Tazawa 2019 oraz Campo 2016. Dodatkowo do opracowania włączono wskazaną w opinii eksperta klinicznego meta-analizę Sheng 2018.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

**Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>badania kliniczne</b>			
<p><b>Tazawa 2019</b> - publikacja pełnotekstowa <u>Źródło finansowania:</u> grant od Japońskiej Agencji Rozwoju i Badań Medycznych (17ek0109079h i 17930161) oraz Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Pomocy Społecznej (H24-Rinkensui-Ippan-003)</p>	<p>Wieloośrodkowe (12 szpitali w Japonii), randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sargramostym (SARG) przyjmowany wziewnie w dawce 125 µg 2 razy dziennie przez 7 dni, co drugi tydzień, przez 24 tyg.;</li> <li>placebo (PLC);</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> 43 tyg.</p> <p>Pacjenci byli badani w trakcie włączania do badania, <i>baseline</i> oraz w tyg.: 7, 13, 19, 25, 31, 37, i 43;</p> <p>Randomizacja w stosunku 1:1 została przeprowadzona komputerowo;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z APAP włączeni na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród szefów oddziałów pulmonologicznych szpitali, z uwzględnieniem wyników testów laboratoryjnych na obecność przeciwciał anty GM-CSF;</li> <li>wiek 16-80 lat;</li> <li>potwierdzenie APAP na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>wyników CT, biopsji i cytologicznych wyników płukania oskrzelowo-pęcherzykowego;</li> <li>lub</li> <li>pozytywnego wyniku badań na obecność przeciwciał anty GM-CSF (&gt;1.0 µg/ml) i ciśnienie parcjale tlenu tętniczego (Pao<sub>2</sub>): &lt; 70 mm Hg po 5 minutach w pozycji leżącej, oddychając powietrzem z otoczenia, lub &lt; 75 mm Hg i współwystępujący jeden z następujących objawów: kaszel, wydzielanie płwociny lub duszność wysiłkowa.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego;</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>objawy (kaszel, wydzielanie płwociny lub duszność wysiłkowa);</li> <li>wynik zmodyfikowanej skali oceny duszności (0-4, wyższy wynik wskazuje na gorszy stan oddechowy);</li> <li>pojemność życiowa płuc;</li> <li>pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco);</li> <li>Pao<sub>2</sub> w trakcie oddychania powietrzem atmosferycznym;</li> <li>dystans pokonany w trakcie 6 minutowego spaceru;</li> <li>wyniki CT wysokiej rozdzielczości;</li> <li>poziomy;</li> </ul>

	<p>Zaślepienie obejmowało uczestników badania oraz personel medyczny;</p> <p>W ramach badania przeprowadzono jedno i wieloczynnikowe analizy związku między charakterystyką wejściową pacjentów a zmianą gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego;</p> <p>Ocenę punktów końcowych (PK) przeprowadzono dla populacji ITT;</p> <p>Pacjentów włączano do badania między wrześniem a grudniem 2016 r.;</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płukanie płuc w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• poprzednia terapia GM-CSF lub inna terapia cytokinowa;</li> <li>• obecna lub planowana ciąża</li> </ul> <p>Z badania wyłączone również pacjenci z ciężką postacią PAP (<math>Pao_2 &gt; 50</math> mm Hg), w celu uniknięcia wystąpienia zaostrzenia objawów u pacjentów przydzielonych do ramienia PLC.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 64:</li> <li>- 33 SARG;</li> <li>- 31 PLC;</li> </ul> <p>24 tyg. podwójnie zaślepioną, fazę badania ukończyło 63 pacjentów;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mucyno-podobnej glkoproteiny (KL-6);</li> <li>- antygeny rakowo-płodowego (CEA);</li> <li>- surfaktantowego białka D;</li> <li>- surfaktantowego białka A;</li> <li>- białka C-reaktywnego o wysokiej czułości;</li> <li>- białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1);</li> <li>- autoprzeciwciała przeciwko GM-CSF;</li> <li>• wynik kwestionariusza oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD), 0-40, wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia pacjenta;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul>
<p><b>Campo 2016</b> - abstrakt konferencyjny <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Randomizowane badanie II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa A: płukanie całych płuc (WLL);</li> <li>- grupa B: WLL + SARG;</li> </ul> <p>SARG podawany w dawce 250 µg/dzień podawany przez 7 dni, co drugi tydzień, łącznie przez 12 tyg., a następnie 250 µg/dzień przez 2 kolejne dni, raz na 2 tyg. przez 6 miesięcy.</p> <p>SARG był podawany za pomocą inhalatora Akita 2 (firma Vectura)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> w publikacji przedstawiono wyniki pośrednie, uzyskane po 30 miesiącach obserwacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z APAP;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 – 7 kobiet i 11 mężczyzn;</li> <li>- grupa A: 9;</li> <li>- grupa B: 9;</li> </ul>	<p>Nie wskazano pierwszorzędnego PK. W badaniu oceniano następujące PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLco;</li> <li>• natężona pojemność życiowa płuc (FVC%);</li> <li>• całkowita pojemność płuc (TLC%);</li> <li>• natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1%);</li> <li>• <math>Pao_2</math>;</li> <li>• zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego;</li> <li>• zmiana biomarkerów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- KL-6;</li> <li>- dehydrogenaza mleczanowa (LDH);</li> <li>- cytokeratyna (CYFRA);</li> <li>- CEA;</li> </ul> </li> </ul>
<b>opracowania wtórne</b>			
<p><b>Sheng 2018</b> - publikacja pełnotekstowa <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Metaa-analiza</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach danych: PubMed, EmBase, Web of Science, Wiley Online Library, Cochrane Collaboration oraz w materiałach konferencyjnych, rejestrach badań klinicznych oraz innych nieopublikowanych badaniach;</p> <p>Wykorzystano następujące hasła wyszukiwania: "Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis", "granulocyte macrophage colony stimulating factor", "PAP", "aPAP", "GM-CSF", "sargramostim", "leucomax", "molgramostim", "injection", "subcutaneous", "inhalation", "aerosol", "therapy" i "treatment";</p> <p>Przeszukano publikacje wydane między 1 stycznia 1996 r. a 30 października 2017 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania z grupą kontrolną i bez;</li> <li>• opublikowane po angielsku;</li> <li>• wiek pacjentów <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• potwierdzenia diagnozy APAP za pomocą biopsji oraz badania przeciwciał anty GM-CSF;</li> <li>• minimalny czas trwania terapii za pomocą GM-CSF: 4 tyg.;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAP o innej etiologii niż autoimmunologiczna;</li> <li>• brak raportowania uwzględnionych w metaanalizie PK;</li> <li>• udział <math>&lt; 3</math> pacjentów;</li> <li>• okres <i>follow-up</i> <math>&lt; 3</math> miesięcy;</li> <li>• brak publikacji pełno-tekstowej;</li> </ul> <p><u>Liczba włączonych badań:</u> 10</p>	<p>PK uwzględnione w meta-analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego (<math>PaO_2</math>);</li> <li>• zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego;</li> <li>• ocena funkcji płuc;</li> <li>• ciężkość choroby;</li> </ul> <p>Na podstawie zmiany powyższych parametrów przeprowadzono ocenę efektywności terapeutycznej interwencji oraz oszacowano wskaźnik odpowiedzi/nawrotów (ang. <i>response/relapse rate</i>) w poszczególnych badaniach.</p> <p>Jako kryterium wystąpienia odpowiedzi wskazano: poprawę: <math>Pao_2</math>, zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-</p>



	<p>Sargramostym / Leukine jako interwencja zastosowana w ramach badania (jedyna lub wspólnie z innymi preparatami GM-CSF) została wskazana w 7 z 10 badań uwzględnionych w meta-analizie, w 2 nie podano szczegółowej informacji o typie interwencji, natomiast w 1 zastosowano preparat Leucomax.</p>	<p>w 5 badania GM-CSF podawano podskórnym, a w 5 wziewnie; Włączone badania zostały opublikowane między 2000 a 2016 r. Follow-up w badaniach trwał od 4 miesięcy do 10 lat. Włączono 4 badania prospektywne i 6 retrospektywnych. Ocenę jakości badań przeprowadzono za pomocą kryteriów <i>Agency for Healthcare Review and Quality (AHRQ)</i>. Do meta-analizy włączono jedynie badania o wysokiej (&gt;67 punktów) i średniej (50-67 punktów) jakości.</p>	<p>tętniczego, funkcji płuc, zmian radiologicznych oraz objawów. W przypadku wystąpienia w okresie follow-up pogorszenia powyższych parametrów, uznawano że u pacjenta nastąpił nawrót. Przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na różny sposób podania GM-CSF: wziewnie i podskórnym.</p>
--	--	---	---

## 9.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 9.1.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

#### BADANIA PIERWOTNE

##### Publikacja pełno-tekstowa Tazawa 2019

##### Skuteczność kliniczna

Zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego (pierwszorzędowy PK badania) była istotnie statystycznie (IS) większa w grupie stosującej SARG niż w PLC, średnia zmiana względem *baseline* (SD):

- SARG: -4.50 (±9.03) mm Hg;

vs.

- PLC: 0.17 (±10.50) mm Hg;

p = 0,02.

Różnica ta była spowodowana głównie przez wyższy poziom zmiany ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego (Pao<sub>2</sub>):

- SARG: 4.77±9.43 mm Hg;

vs.

- PLC: -0.05±9.48 mm Hg;

Różnica względem PLC: 5.40 mm Hg (95%CI: 1.00; 9.90;).

Wyniki dla drugorzędowych PK przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wyniki dla drugorzędowych PK z badania Tazawa 2019

Punkt końcowy	Wartość w 25 tyg. obserwacji		Zmiana względem <i>Baseline</i>		Oszacowana różnica SARG vs PLC (95%CI)
	SARG (n=33)	PLC (n=30)	SARG (n=33)	PLC (n=30)	
Wynik zmodyfikowanej skali oceny duszności	1,09±1,04	1,37±0,85	-0,45±0,79	-0,03±0,09	<b>0.07</b> (0,01; 0,13)
Wynik kwestionariusza oceny COPD	13,03±8,16	10,87±7,24	0,48±6,86	-3,43±7,16	2.00 (-1,00; 5,00)
Gęstość płuc w CT (jednostki Hounsfielda)	-686,6±112,9	-681,1±106,8	-22,42±65,23	-2,47±55,9	<b>-36,08</b> (-61,58; -6,99)
<b>Funkcje płuc</b>					
Przewidywana pojemność życiowa płuc (%)	78,30±19,78	82,67±15,56	1,89±6,24	-0,74±7,42	3,31 (-0,59; 6,35)

Przewidywana DLco (%)	68,75±21,56	64,53±22,34	4,70±15,57	0,37±14,46	<b>6,87</b> <b>(0,62; 13,05)</b>
Dystans pokonany w trakcie 6 minutowego spaceru (m)	429,8±140,6	367,5±188,5	19,19±71,80	5,63±178,57	1,52 (-42,00; 50,00)
<b>Markery biochemiczne</b>					
KL-6 (U/ml)	4065±3832	8175±11806	-1199±3098	4,70±9154	<b>-0,13</b> <b>(-0,25; -0,01)</b>
CEA (ng/ml)	6,59±6,34	8,07±12,33	-1,36±3,20	-0,37±6,76	-0,40 (-1,90; 1,10)
Surfaktantowe białko D (ng/ml)	215,9±166,0	321,4±28,9	-55,90±121,2	-15,9±104,0	-21,00 (-63,00; 19,00)
surfaktantowe białko A (ng/ml)	85,41±47,09	97,55±84,39	-21,82±24,80	-30,71±47,30	0,44 (-12,00; 14,30)
białko C-reaktywne o wysokiej czułości (ng/ml)	1145±2437	1569±3643	544±2536	457±4505	77 (-113; 329)
MCP-1 (pg/ml)	374,4±124,3	434,4±152,3	-36,1±91,5	17,0±102,4	<b>-58,45</b> <b>(-97,49; -17,51)</b>
autoprzeciwciał przeciwko GM-CSF (µg/ml)	75,35±68,01	51,95±47,90	8,58±24,94	-4,88±10,36	<b>10,75</b> <b>(1,70; 17,05)</b>

Wykazano IS różnice na korzyść SARG względem PLC dla następujących drugorzędowych PK:

- wynik zmodyfikowanej skali oceny duszności;
- gęstość płuc w CT;
- przewidywana DLco;
- poziom KL-6;
- poziom MCP-1.

Badanie poziomu autoprzeciwciał przeciwko GM-CSF wskazało na ich IS większy poziom w grupie SARG względem PLC.

W momencie rozpoczęcia badania średni wynik testu na dystans pokonywany w trakcie 6 minutowego spaceru wynosił w obydwu grupach ponad 360 m, co wskazuje iż większość pacjentów mogła wykonywać ćwiczenia fizyczne o niewielkiej intensywności. Nie wykazano IS różnicy pomiędzy ocenianymi grupami dla tego PK po 25 tyg. badania.

### Bezpieczeństwo

W trakcie badania nie wystąpiły zgony.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla występowania zdarzeń niepożądanych (ZN). Szczegółowe dane dotyczące występowania poszczególnych ZN przedstawiono w tabeli 2 w suplemencie do badania *Tazawa 2019*, stanowiącym załącznik niniejszego opracowania.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 z 33 pacjentów grupie SARG i obejmowały: niedrożność jelit, zastoinową niewydolność serca, nasilenie objawów APAP, odmę płuc, grypę (typ A), zawał mózgu oraz rak piersi. U 1 pacjenta wystąpiło jednocześnie nasilenie objawów APAP i grypa.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 z 31 pacjentów w grupie PLC i obejmowały: zaćmę, nasilenie objawów APAP i obwodową neuropatię.

### **Abstrakt konferencyjny Campo 2016**

Poniżej przedstawiono wszystkie opublikowane w abstrakcie konferencyjnym wyniki.

W grupie B (SARG+WLL) względem grupy A (WLL) wystąpiła IS poprawa dla następujących, ocenianych w badaniu PK dotyczących funkcji płuc [średni wzrost (95%CI)]:

- DLco: 15,7 (10,0; 21,4) p<0,001;

- FVC%: 11,8 (7,4; 16,3)  $p < 0,001$ ;
- TLC%: 10 (6,4; 13,8)  $p < 0,001$ ;
- FEV1%: 9,6 (5,5; 13,7)  $p < 0,001$ .

Wykazano również IS poprawę w grupie B (SARG+WLL) względem grupy A (WLL) dla [średnia różnica (95%CI)]:

- PaO<sub>2</sub>: 13,7 (9,4; 18,0) mmHg,  $p < 0,001$ ;
- zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego: -13,5 (-17,9; -9,1) mmHg;  $p < 0,001$ .

W grupie B (SARG+WLL) względem grupy A (WLL) wystąpił również IS spadek poziomu analizowanych biomarkerów: KL-6 ( $p < 0,03$ ), LDH ( $p < 0,001$ ), CYFRA ( $p = 0,022$ ), CEA ( $p = 0,001$ ).

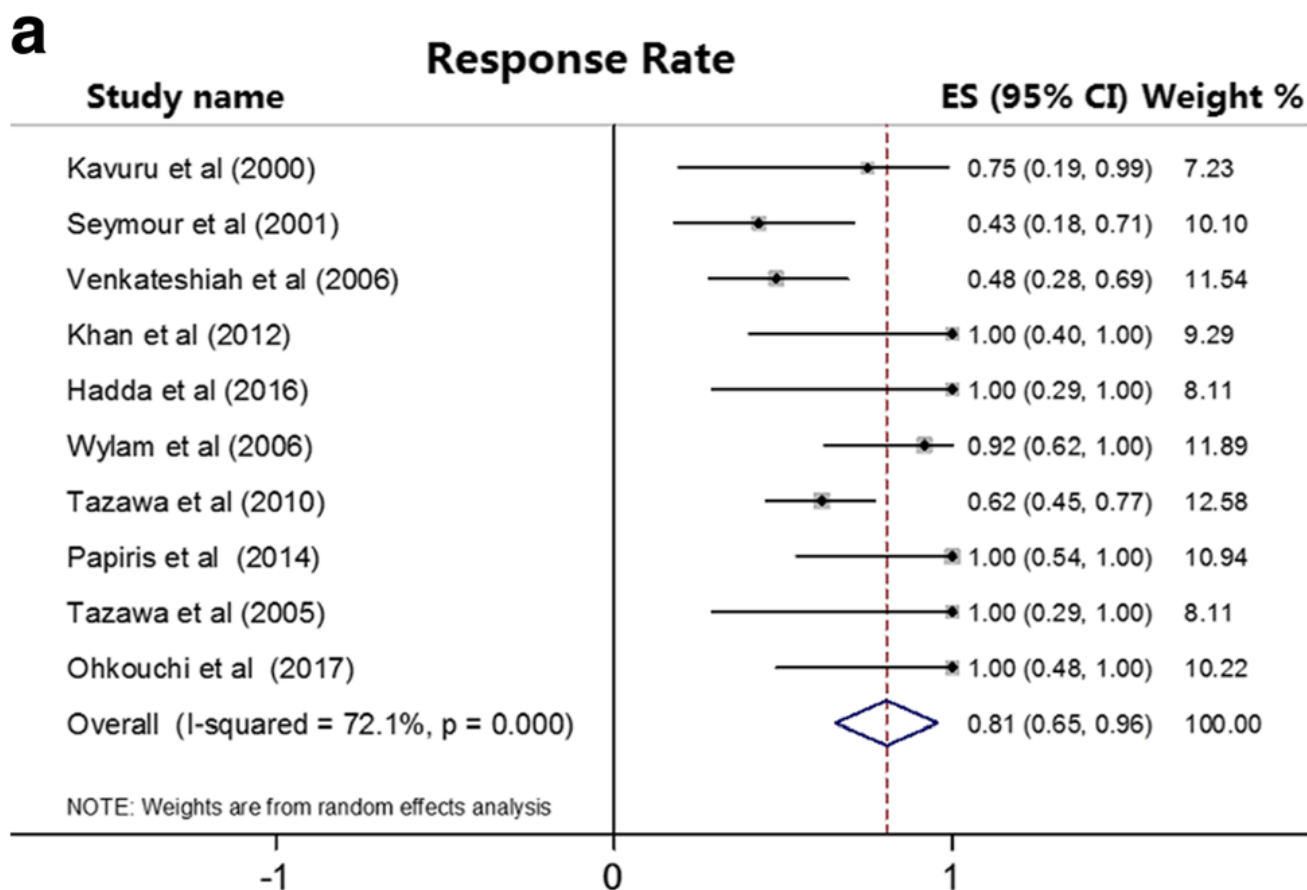
W konkluzji publikacji autorzy napisali, iż wyniki analizy pośredniej (po 30 miesiącach obserwacji) wskazują, że podawany za pomocą inhalacji SARG był dobrze tolerowany i skuteczna w leczeniu APAP, oraz że terapia skojarzona SARG+WLL jest bardziej skuteczna niż samo WLL.

## BADANIA WTÓRNE

### Publikacja pełno-tekstowa, meta-analiza Sheng 2018

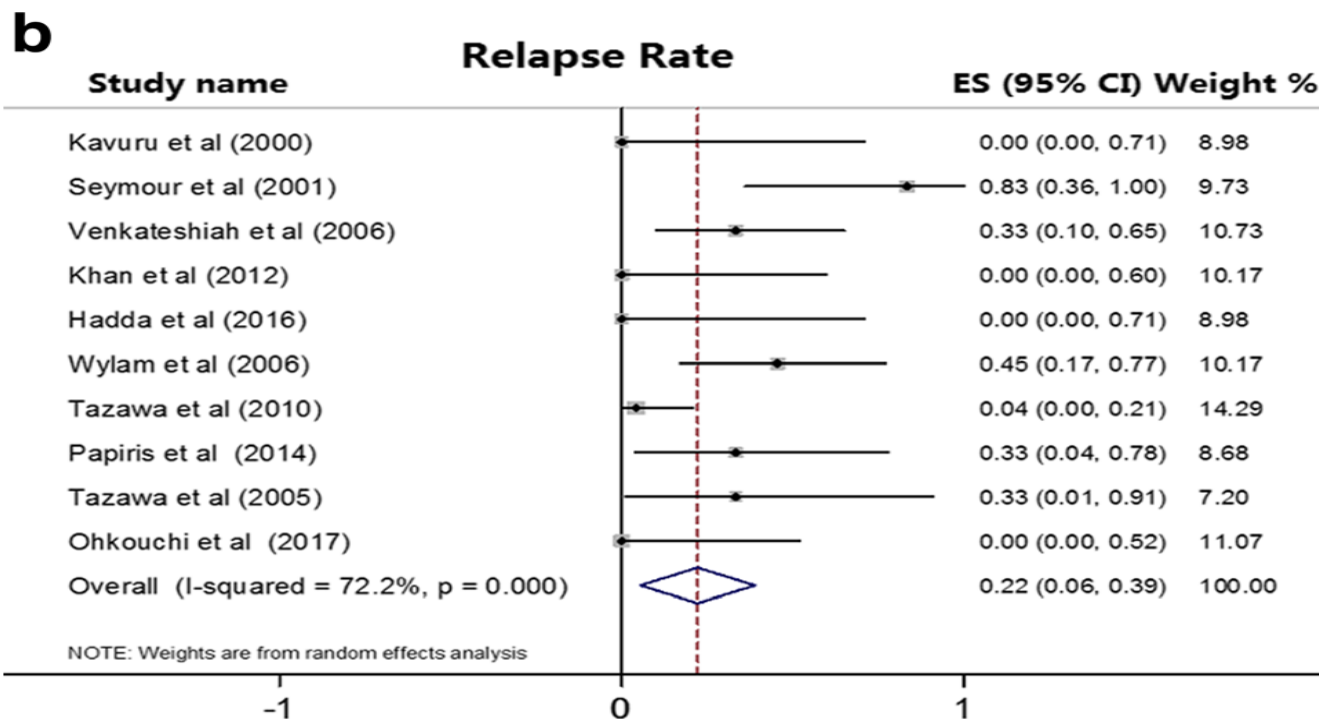
Do metaanalizy włączono wyniki dla 115 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 46,9 lat (95%CI: 45,5-48,4), średnia proporcja mężczyzn w badaniach stanowiła 60%, średnio 52% pacjentów było palaczami, u 57% zastosowano terapię skojarzoną: WLL+GM-CSF. U pacjentów w trakcie aktywnej fazy badań oraz w trakcie okresu *follow-up*, nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Mediana okresu *follow-up* wynosiła 3,2 roku (95%CI: 2,9-3,5).

#### Odsetek odpowiedzi



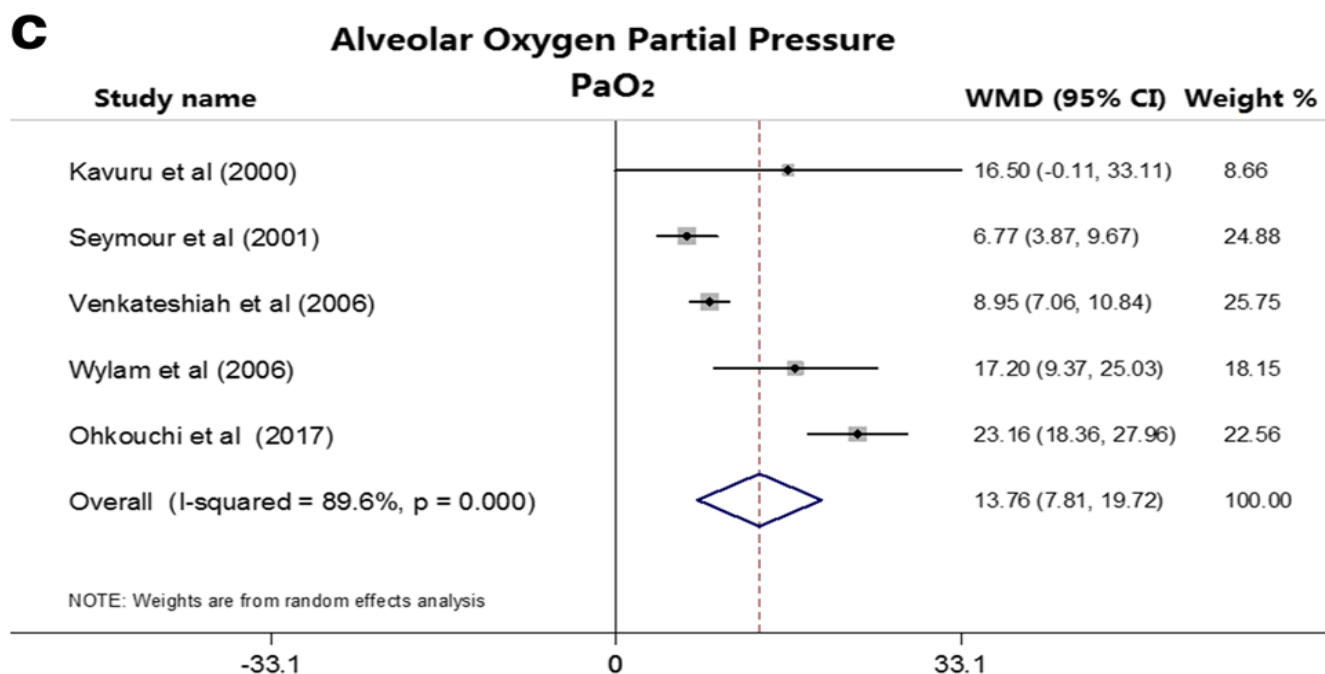
Rysunek 1. Odsetek oszacowanych odpowiedzi na leczenie GM-CSF, Sheng 2018.

Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 77 z 115 pacjentów. Łączny wskaźnik odpowiedzi w 10 badaniach wynosił 81% (95%CI: 65-96%);  $p < 0,001$ ; poziom heterogeniczności  $I^2$ : 72,1%;  $p < 0,001$ .

Odsetek nawrotów

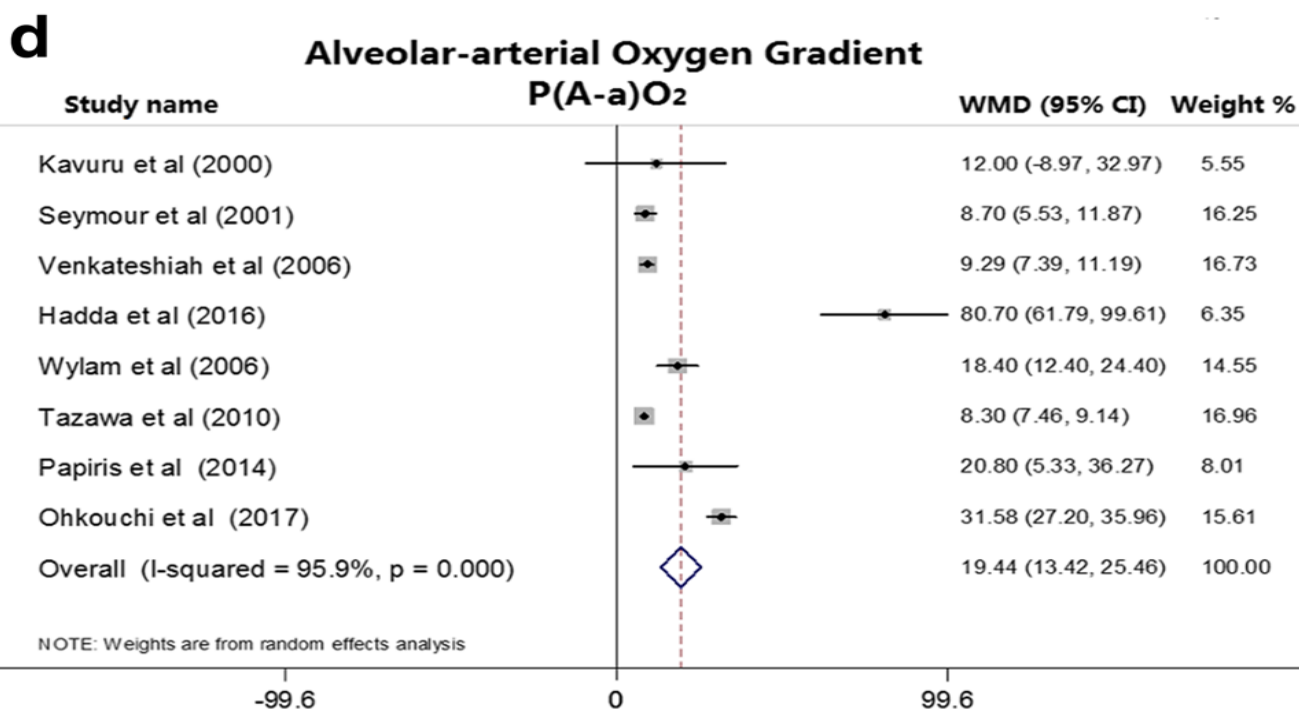
Rysunek 2. Odsetek oszacowanych nawrotów po lub w trakcie leczenia GM-CSF, Sheng 2018.

Nawrót choroby w trakcie lub po leczeniu za pomocą GM-CSF wystąpił u 18 z 115 pacjentów. Łączny wskaźnik nawrotów w 10 badaniach wynosił 22% (95%CI: 6-39%);  $p=0,009$ , poziom heterogeniczności  $I^2=72,2\%$ ;  $p<0,001$ .

Zmiana ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego ( $P_{aO_2}$ )Rysunek 3. Zmiana wartości  $P_{aO_2}$  po leczeniu GM-CSF, Sheng 2018.

Dane dotyczące zmiany poziomu  $P_{aO_2}$  po zastosowaniu GM-CSF przedstawiono w 5 badaniach, dla 55 pacjentów. W porównaniu do wartości początkowej, IS poprawa po terapii GM-CSF wynosiła 13,76 mm Hg (95%CI: 7,81-19,72 mm Hg);  $p<0,001$ , poziom heterogeniczności  $I^2=89,6\%$ ;  $p<0,001$ .

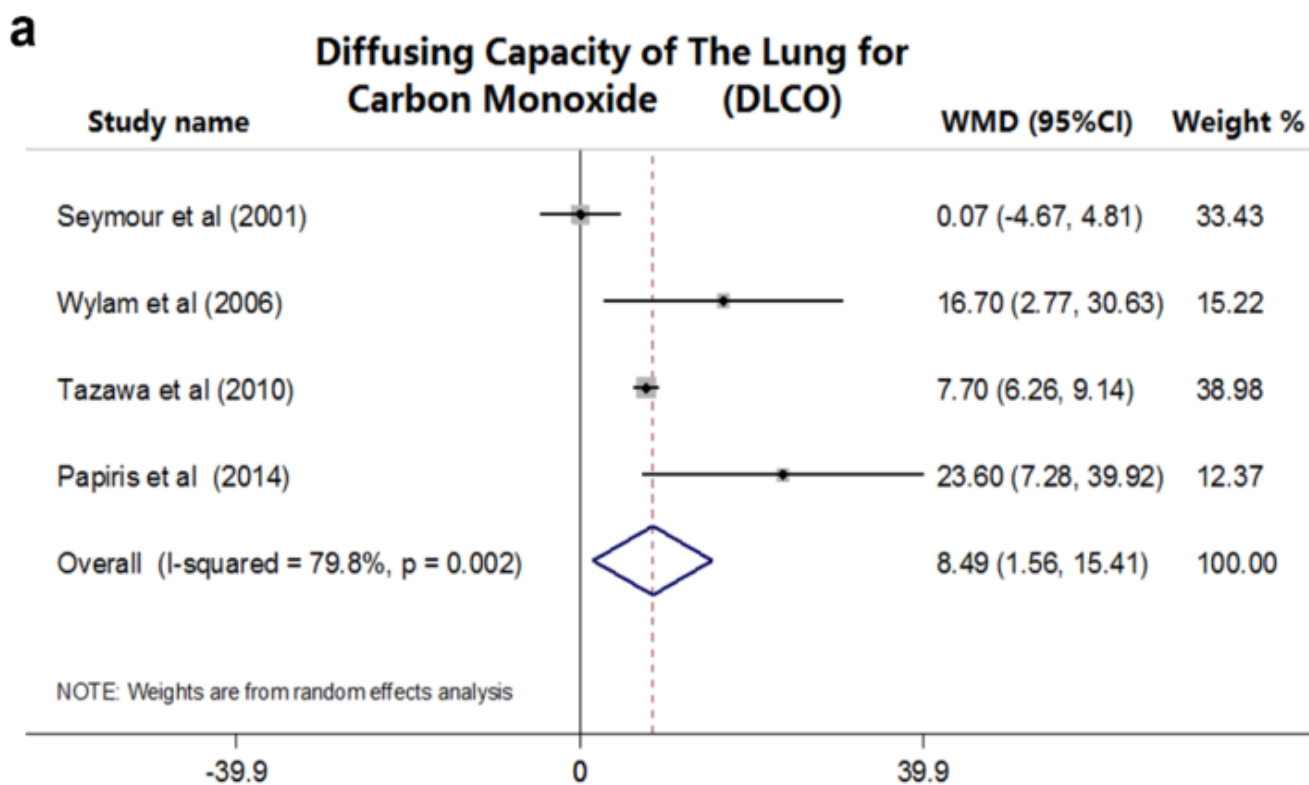
Zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego



Rysunek 4. Zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego po leczeniu GM-CSF, Sheng 2018.

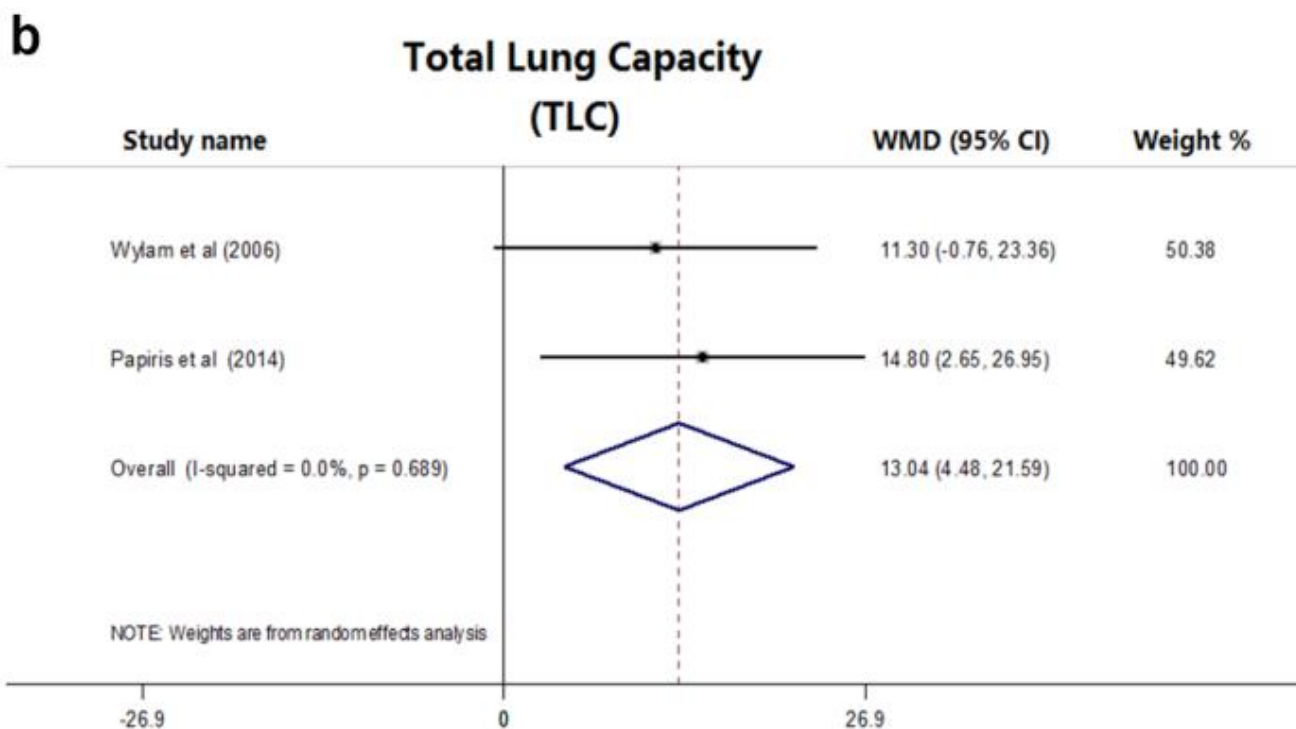
Dane dotyczące zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego po zastosowaniu GM-CSF przedstawiono w 8 badaniach, dla 103 pacjentów. Względem wartości początkowych IS spadek gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego wynosił 19,44 mm Hg (95%CI: 13,42-25,46 mm Hg);  $p < 0,001$ , poziom heterogeniczności  $I^2 = 95,9\%$ ;  $p < 0,001$ .

Zmiana pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DL<sub>CO</sub>)



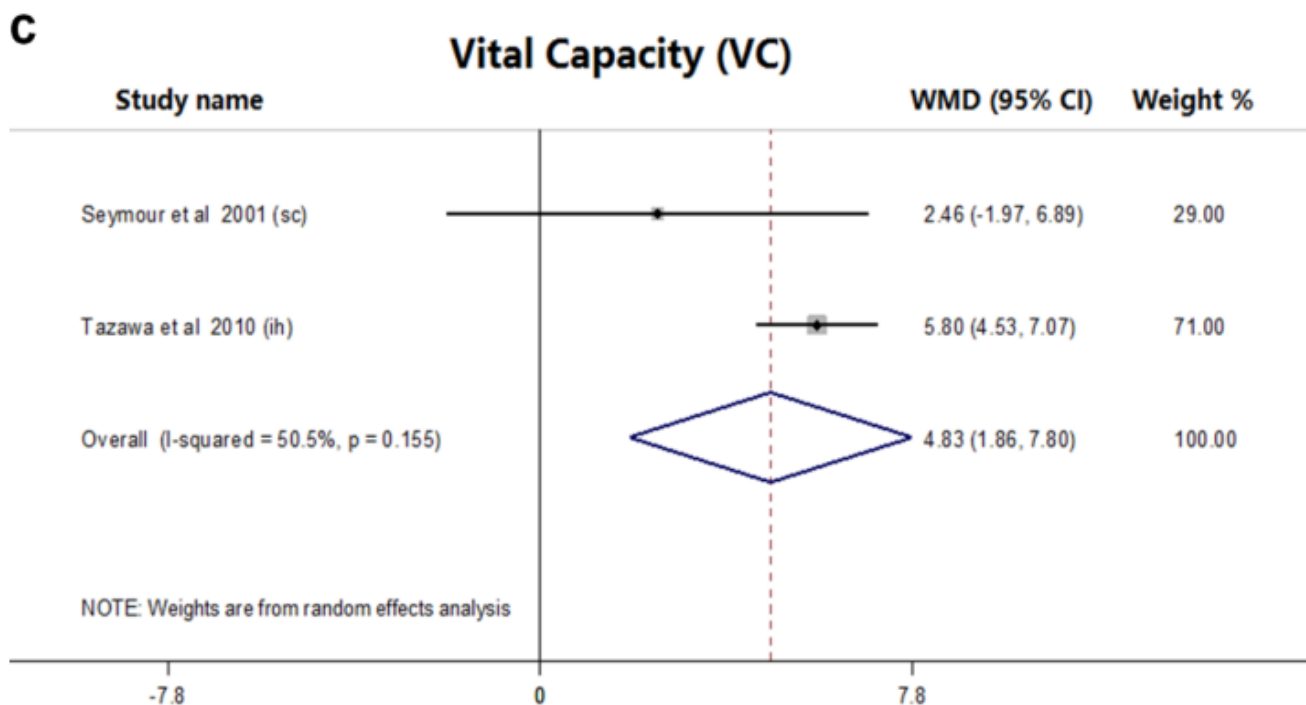
Rysunek 5. Zmiana pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DL<sub>CO</sub>), Sheng 2018.

Oceniana w 4 badaniach DL<sub>CO</sub> poprawiła się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 8,49% (95%CI: 1,56-15,41%);  $p = 0,016$ .

Zmiana całkowitej pojemności płuc (TLC)

Rysunek 6. Zmiana całkowitej pojemności płuc (TLC), Sheng 2018.

Oceniana w 2 badaniach TLC poprawiła się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 13,04% (95%CI: 4,48-21,59%); p=0,003.

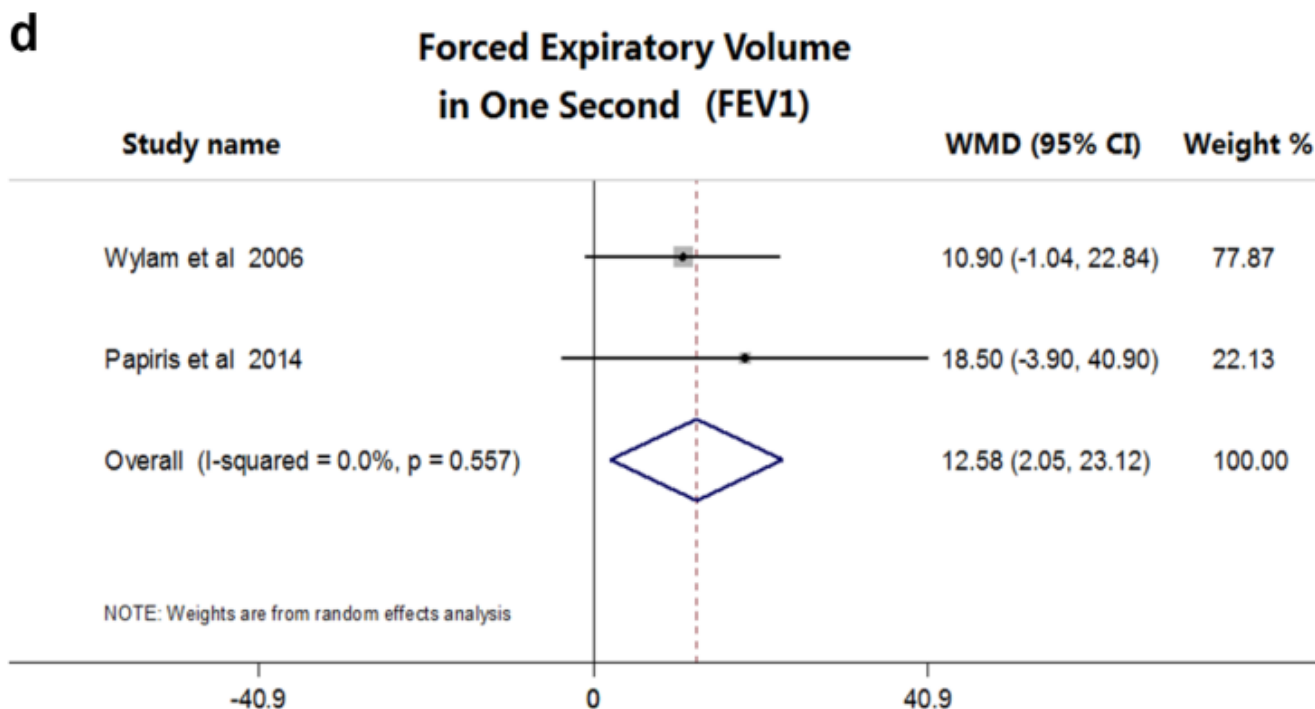
Zmiana pojemności życiowej płuc (VC)

Rysunek 7. Zmiana pojemności życiowej płuc (VC), Sheng 2018.

Oceniana w 2 badaniach VC poprawiła się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 4,83% (95%CI: 1,86-7,8%); p=0,001.



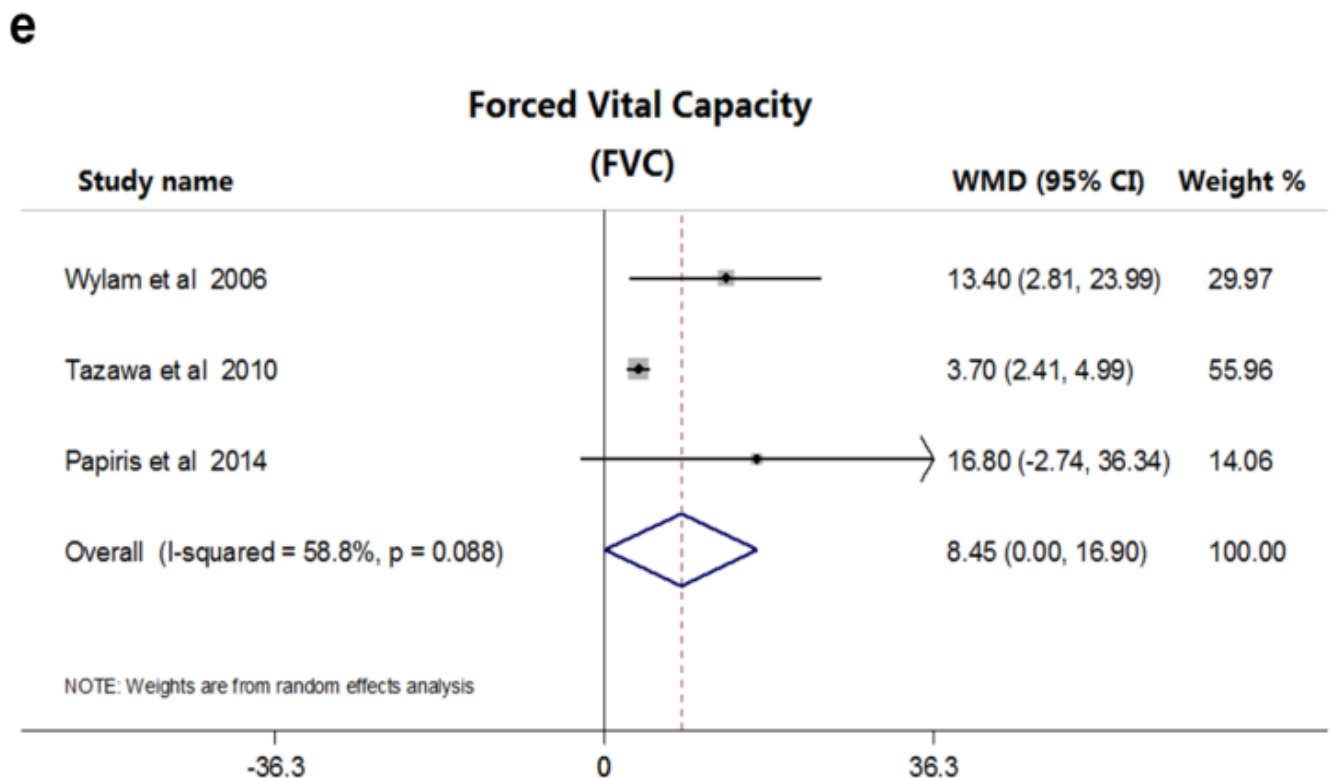
Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1%)



Rysunek 8. Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1%), Sheng 2018.

Oceniana w 2 badaniach zmiana FEV1% poprawiła się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 12,58% (95%CI: 2,05-23,12%); p=0,019.

Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)

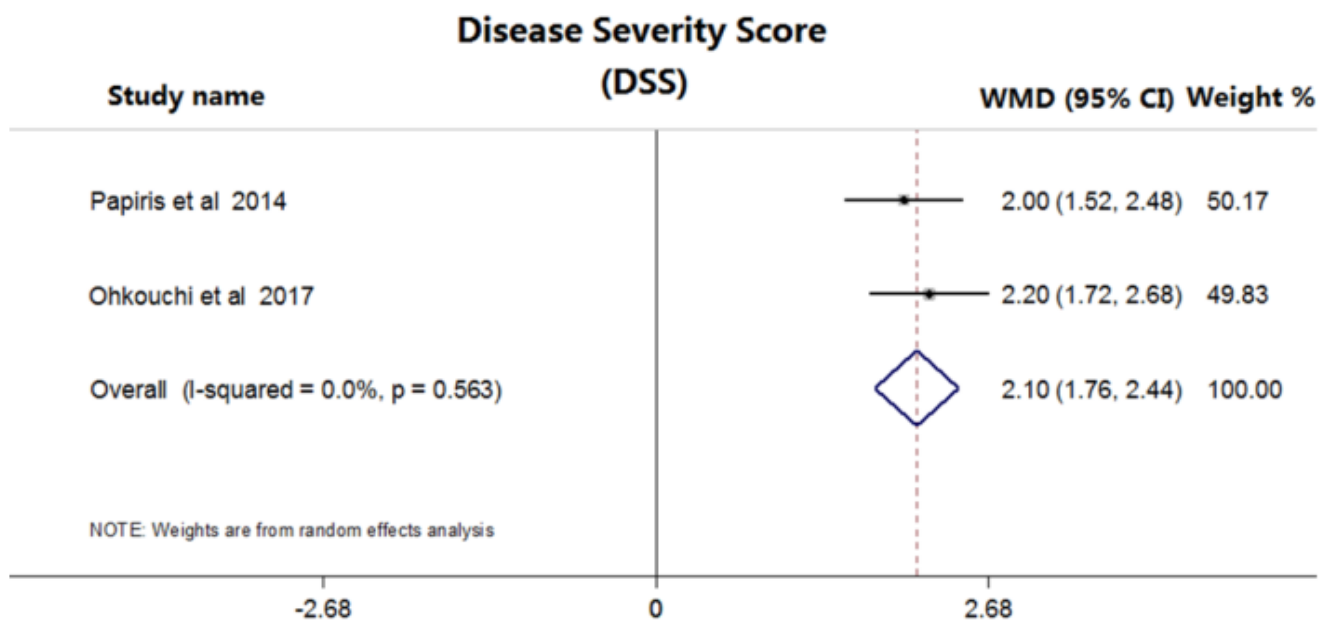


Rysunek 9. Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), Sheng 2018.

Oceniana w 3 badaniach zmiana FVC poprawiła się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 8,45% (95%CI: 0,003-16,9%);  $p=0,05$ .

Wskaźnik oceny ciężkości choroby (DSS)

**f**

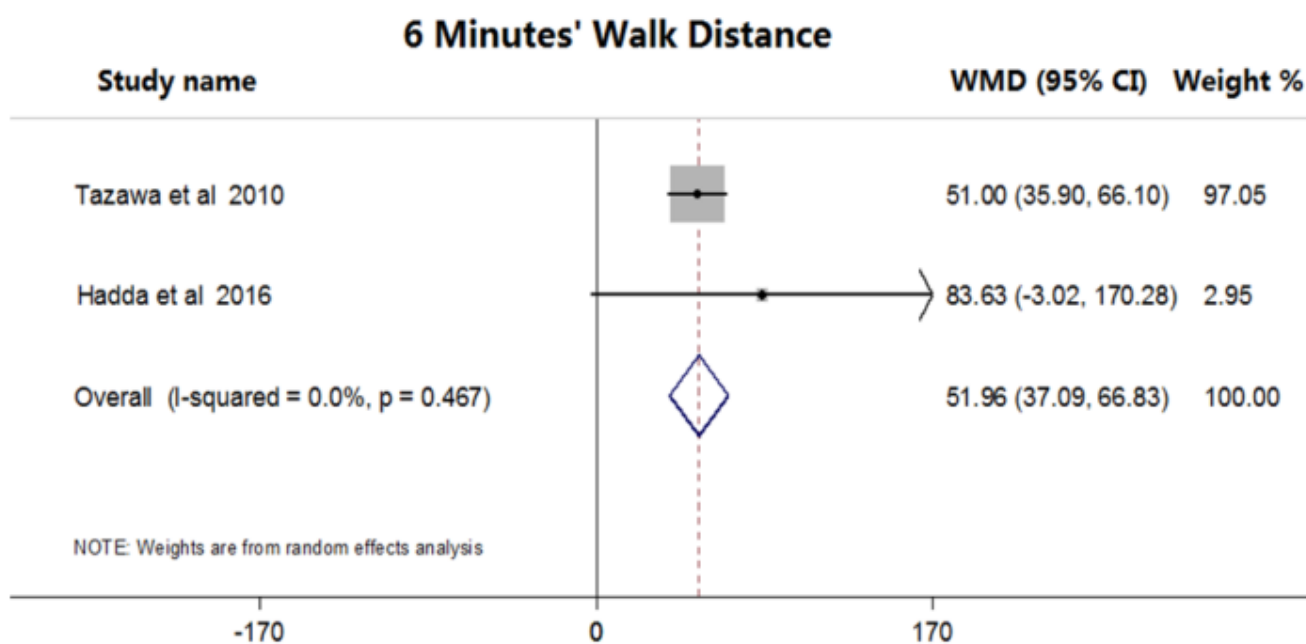


Rysunek 10. Wskaźnik oceny ciężkości choroby (DSS), Sheng 2018.

Oceniany w 2 badaniach DSS poprawił się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 2,1 pkt. (95%CI: 1,76-2,44 pkt.);  $p<0,001$ .

Zmiana wyniku testu 6 minutowego spaceru (6MWD)

**g**



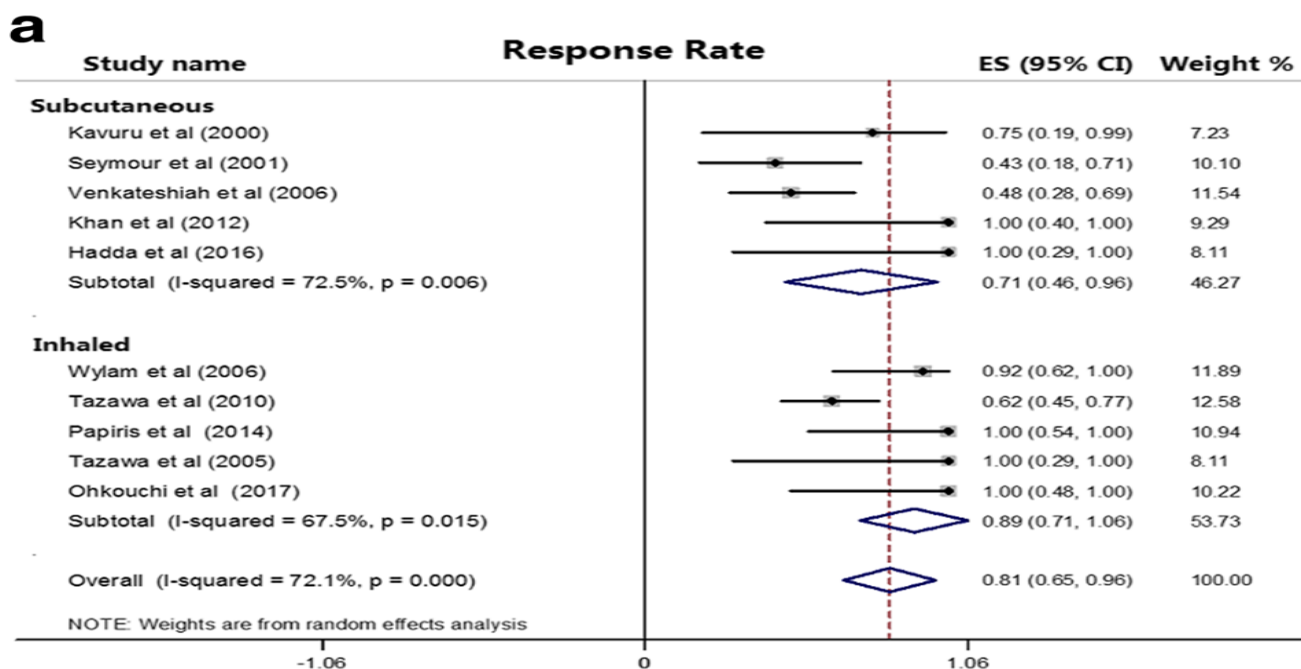
Rysunek 11. Zmiana wyniku testu 6 minutowego spaceru, Sheng 2018.



Oceniany w 2 badaniach 6MWD poprawił się IS względem wartości początkowych, po zastosowaniu GM-CSF o: 51,96 m (95%CI: 37,9-66,83 m);  $p < 0,001$ .

### Porównanie GM-CSF podawanych wziewnie vs podskórnie

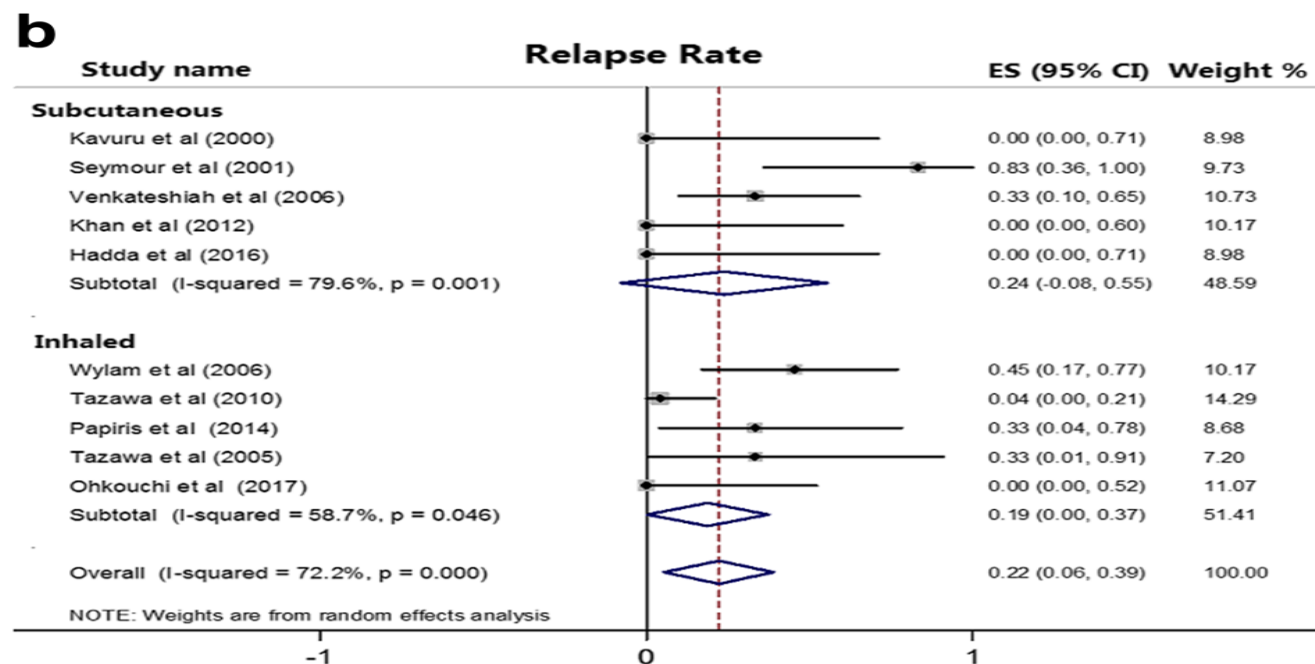
#### Odsetek odpowiedzi



Rysunek 12. Odsetek oszacowanych odpowiedzi na leczenie GM-CSF, podanie podskórne vs wziewne, Sheng 2018.

U pacjentów przyjmujących GM-CSF podskórnie (5 badań) odsetek odpowiedzi wynosił 71% (95%CI: 46-96%,  $p < 0,001$ ), natomiast u pacjentów przyjmujących GM-CSF wziewnie (5 badań) odsetek odpowiedzi wynosił 89% (95%CI: 71-106%,  $p < 0,001$ ). Różnica w odsetkach odpowiedzi pomiędzy obiema drogami podania była IS:  $p = 0,023$ . Leczenie za pomocą podania wziewnego jest skuteczniejsze wśród pacjentów z APAP.

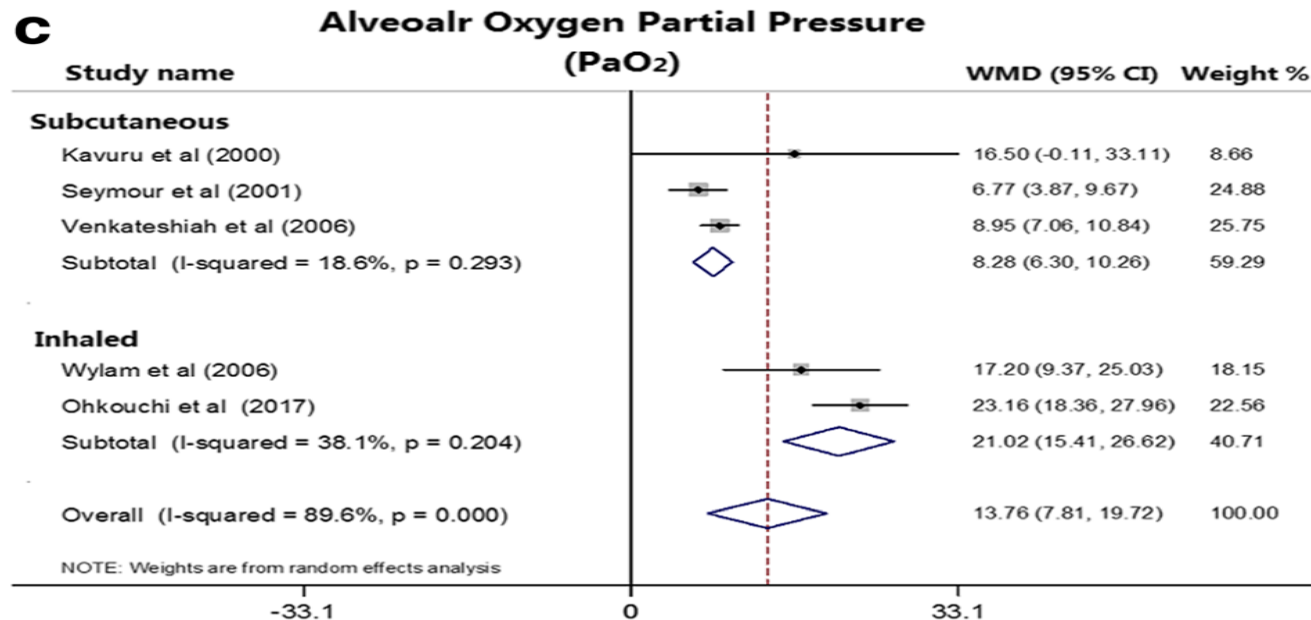
#### Odsetek nawrotów



Rysunek 13. Odsetek oszacowanych nawrotów choroby w trakcie lub po terapii GM-CSF, podanie podskórne vs wziewne, Sheng 2018.

Łączny wskaźnik nawrotów wśród pacjentów przyjmujących GM-CSF podskórnie (5 badań) wynosił 24% (95%CI: 8-55%,  $p=0,14$ ), natomiast łączny wskaźnik nawrotów wśród pacjentów przyjmujących GM-CSF wziewnie (5 badań) wynosił 19% (95%CI: 0-37%,  $p<0,05$ ). Różnica w łącznych odsetkach nawrotów była nieistotna statystycznie:  $p=0,262$ .

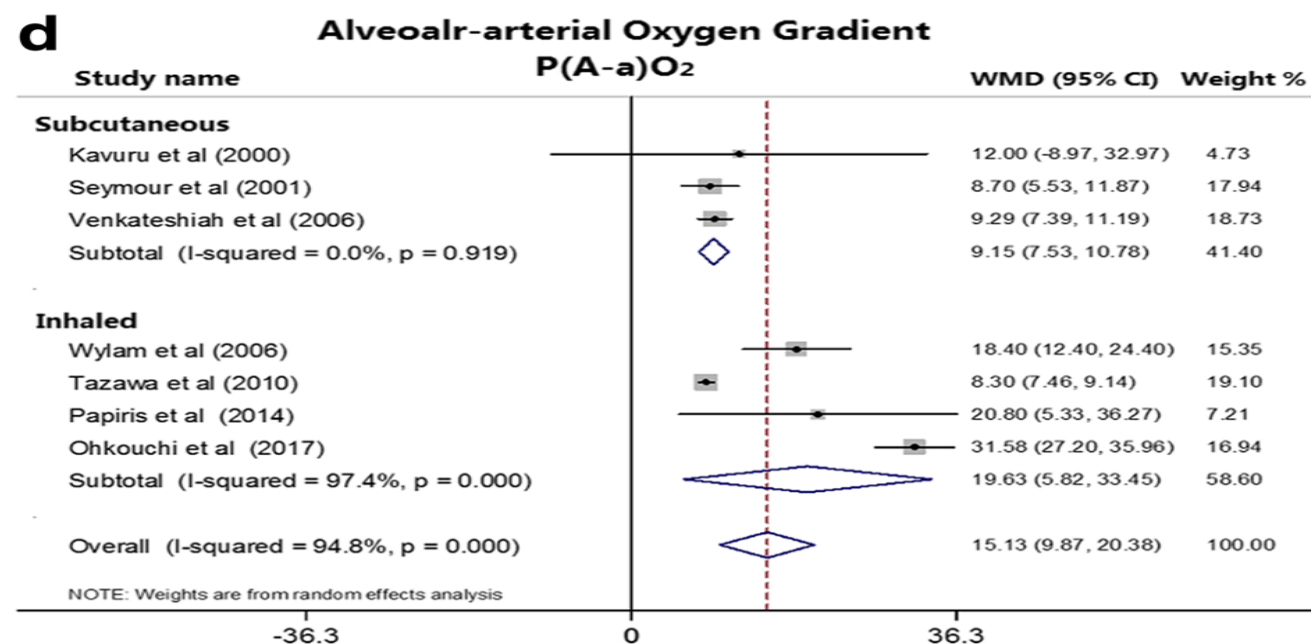
### Zmiana ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego ( $P_{aO_2}$ )



Rysunek 14. Zmiana ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego ( $P_{aO_2}$ ) po terapii GM-CSF, podanie podskórne vs wziewne, Sheng 2018.

Podwyższenie ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego ( $P_{aO_2}$ ) względem wartości początkowych było IS zarówno w grupie leczonej GM-CSF podawanymi podskórnie (3 badania): 8,28 mm Hg (95%CI: 6,30-10,26 mm Hg,  $p<0,001$ ), jak i w grupie leczonej GM-CSF podawanymi wziewnie (2 badania): 21,02 mm Hg (95%CI: 15,42-26,62 mm Hg,  $p<0,001$ ). Średni wzrost  $P_{aO_2}$  był IS większy w grupie leczonej wziewnymi GM-CSF:  $p<0,001$ .

### Zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego



Rysunek 15. Zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego po terapii GM-CSF, podanie podskórne vs wziewne, Sheng 2018.

Analiza wrażliwości wykazała, iż wyniki jednego z badań w którym GM-CSF podawano podskórnie, znacząco różniły się od pozostałych (Hadda 2016) i z tego względu zostało ono wykluczone z meta-analizy dla tego PK (szczegóły przedstawiono na rysunku S7 w suplemencie Sheng 2018 – załącznik niniejszego opracowania).

Spadek gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego był względem wartości początkowych IS zarówno w grupie leczonej GM-CSF podawanymi podskórnie (3 badania): 9,15 mm Hg (95%CI: 7,53-10,78 mm Hg,  $p < 0,001$ ), jak i w grupie leczonej GM-CSF podawanymi wziewnie (4 badania): 19,63 mm Hg (95%CI: 5,82-3,45 mm Hg,  $p = 0,005$ ). Średnia redukcja gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego była IS większa w grupie leczonej wziewnymi GM-CSF:  $p < 0,001$ .

**Wyniki analiz meta-regresji przeprowadzonej w ramach meta-analizy Sheng 2018 wskazują, że efekty terapii GM-CSF są niezależne od: wieku pacjentów, proporcji mężczyzn, historii palenia i proporcji terapii skojarzonej WLL+ GM-CSF.**

### 9.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronach URPL, GIS i EMA przeprowadzono przeszukiwanie w dniu 6.08.2020 r. i nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących stosowania Leukine.

Na stronie FDA odnaleziono ulotkę produktu Leukine. Wskazano w niej działania niepożądane (ang. *adverse reactions*).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (występującymi u > 30% pacjentów) są:

- u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku kostnego: gorączka, nudności, biegunka, wymioty, zaburzenia błony śluzowej, łysienie, astenia, złe samopoczucie, jadłowstręt, wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i obrzęk;
- u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego: biegunka, gorączka, nudności, wysypka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, wysoki poziom glukozy, łysienie, ból brzucha, niski poziom albuminy, ból głowy i nadciśnienie;
- u pacjentów z ostrą białaczką szpikową: gorączka, toksyczność wątroby, odczyny skórne, infekcje, metaboliczne zaburzenia laboratoryjne, nudności, biegunka, zaburzenia układu moczowo-płciowego, toksyczność płucna, wymioty, neurotoksyczność, zapalenie jamy ustnej, łysienie i utrata masy ciała.

Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie wyżej wymienione działania niepożądane dotyczą podskórnej drogi podania.

**Ekspert w ramach dowodów naukowych powołał się na następujące publikacje:**

- E. Radzikowska, I. Bestry Choroby śródmiąższowe płuc. Proteinoza pęcherzyków płucnych. W: Interna Szczeklika; Medycyna Praktyczna 2019, 779-780;
- Tanner LM, Kurko, Tringham M et al Inhaled Sargramostim Induces Resolution of Pulmonary Alveolar Proteinosis in Lysinuric Protein Intolerance.. JIMD Rep. 2017; 34: 97-104.
- Sheng G, Chen P, Wei Y et al., Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis. Respiratory Res., <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0862-4>
- Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y et al., Inhaled Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor as Therapy for Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am J Respir Crit Care Med., 2010; 181: 1345-1354.
- Gajewska M, Sriharan SS, Santoni-Rugiu S, Bendstrup EM., Inhaled Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor as Therapy for Pulmonary Alveolar Proteinosis. Resp Med. Case rep., 2018; 23: 167-169

Większość powyżej wymienionych doniesień naukowych **nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego Agencji w niniejszym opracowaniu** – uwzględniono badania o wyższym poziomie warygodności. Publikacja Sheng 2018 została uwzględniona w niniejszym opracowaniu w rozdziale 9.

## 9.2. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych porównujących oceniany preparat z innymi farmakologicznymi sposobami leczenia przedmiotowej populacji.

W badaniu Tazawa 2019 brała udział populacja azjatycka, w związku z czym wnioskowanie na podstawie jego wyników dla populacji polskiej jest obciążone ryzykiem.

Brak wyników z wysokiej jakości badań klinicznych dla długich okresów obserwacji.

We włączonych badaniach klinicznych brała udział niewielka liczba pacjentów.

Badanie Campo 2016 zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

W meta-analizie Sheng 2018 preparat Leukine/sargramostyn jako zastosowana interwencja (jedyna lub wspólnie z innymi preparatami GM-CSF) został wskazany w 7 z 10 włączonych badań klinicznych, w 2 badaniach nie podano szczegółowej informacji o typie interwencji, natomiast w 1 badaniu zastosowano preparat Leucomax.

## **10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

### **10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż jak dotąd do MZ wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji przedmiotowego leku w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu.

### **10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w przedmiotowym zleceniu, wniosek obejmuje import 168 fiolek leku (ilość wystarczająca do przeprowadzenia 24 tyg. kuracji), zaś cena opakowania zawierającego 5 fiolek á 250 mcg produktu leczniczego Leukine wynosi 1 447,47\$ (na podstawie <http://www.drugs.com/price-guide/leukine>). Na stronie wskazano również cenę pojedynczej fiołki: 289,49\$.

W otrzymanej opinii eksperta nie wskazano liczebności populacji docelowej. Również dane otrzymane od MZ nie pozwalają na jej oszacowanie (przedmiotowy wniosek jest pierwszym dla ocenianej technologii medycznej). W związku z tym, obliczenia przeprowadzono dla 1 pacjenta, uwzględniając import 33 opakowań po 5 fiolek oraz 3 pojedynczych dawek ( $(33 \cdot 5) + (3 \cdot 1) = 168$ ).

W obliczeniach uwzględniono kurs dolara wg. NBP z dnia 10.08.2020 r. wynoszący 3,37 PLN / 1 USD.

Oszacowany, przy uwzględnieniu powyższych założeń, koszt importu 168 fiolek preparatu Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg, wynosi: 163 899,88 PLN.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30.06.2020 r., znak PLD.45340.1707.2020.1.KW (data wpłynięcia do AOTMiT: 30.06.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg;

we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż jak dotąd do MZ wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Proteinoza pęcherzyków płucnych jest chorobą płuc polegającą na gromadzeniu się w pęcherzykach płucnych surfaktantu. Powoduje to upośledzenie wymiany gazowej, czyli czynności płuc. Istnieją trzy postaci tej choroby: autoimmunologiczna, wtórna oraz wrodzona. Przedmiotowa ocena dotyczy postaci autoimmunologicznej - jest ona związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego i stanowi ok. 90 % przypadków proteinozy pęcherzyków płucnych.

Zachorowalność szacuje się na 0,36-3,7/mln, mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 39 lat. Ponad 70% chorych stanowią mężczyźni; większość z nich pali tytoń, natomiast ~80% kobiet chorych na proteinozę nie pali tytoniu.

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. U 10% chorych dochodzi do samoistnej regresji, u kolejnych 30% - do stabilizacji choroby. W pozostałych przypadkach stan kliniczny stopniowo się pogarsza (czasem z przejściową poprawą). Odsetek przeżyć 5-letnich sięga 95%. Zakażenia oportunistyczne występują przede wszystkim u osób nieleczonych. Właściwie leczenie poprawia rokowanie. Blisko 70% chorych przeżywa 10 lat.

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą przedmiotowego wskazania: UpToDate 2020.

Podstawową metodą leczenia APAP jest płukanie płuc (WLL). W przypadku braku skuteczności WLL lub braku możliwości zastosowania tej metody, należy rozważyć zastosowanie rekombinowanych GM-CSF (w tym sargramostym). W pierwszej kolejności należy go podać w postaci wziewnej. Brak rekomendacji dotyczących zastosowania innych wymienionych w dokumencie sposobów leczenia APAP (rytuksymab, terapeutyczna wymiana osocza lub przeszczep płuca). Nie należy u pacjentów z APAP stosować glukokortykosteroidów.

Zdaniem eksperta terapią alternatywną jest: „płukanie w znieczuleniu ogólnym mięszu płuca - płukanie powoduje usunięcie treści wypełniającej światło pęcherzyków, poprawiając wydolność oddechową”.

Wskazana wytycznych oraz w opinii eksperta technologia medyczna (WLL), zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie UpToDate 2020, stanowi podstawową metodę leczenia ocenianego wskazania. Jedynie w przypadku braku skuteczności WLL lub braku możliwości zastosowania tej metody, należy rozważyć zastosowanie rekombinowanych GM-CSF. Należy zaznaczyć, że WLL jest świadczeniem medycznym, w związku z czym nie zostało uznane za komparator dla ocenianej substancji.

### Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono 2 badania kliniczne: Tazawa 2019 i Campo 2016 oraz meta-analizę Sheng 2018.

W badaniu RCT Tazawa 2019 wykazano IS przewagę SARG względem PLC dla pierwszorzędownego PK : zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego. Dodatkowo wykazano również IS przewagę SARG względem PLC dla następujących drugorzędowych PK: wynik zmodyfikowanej skali oceny duszności, gęstość płuc



w CT, przewidywana DLco, poziom KL-6, poziom MCP-1. Badanie poziomu autoprzeciwciał przeciwko GM-CSF wskazało na ich IS większy poziom w grupie SARG względem PLC.

W trakcie badania nie wystąpiły zgony. Nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla występowania zdarzeń niepożądanych (ZN).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 z 33 pacjentów grupie SARG i obejmowały: niedrożność jelit, zastoinową niewydolność serca, nasilenie objawów APAP, odmě płuc, grypę (typ A), zawał mózgu oraz rak piersi. U 1 pacjenta wystąpiło jednocześnie nasilenie objawów APAP i grypa. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 z 31 pacjentów w grupie PLC i obejmowały: zaciemę, nasilenie objawów APAP i obwodową neuropatię.

W badaniu Campo 2016 (abstrakt konferencyjny) w grupie B (SARG+WLL) względem grupy A (WLL) wystąpiła IS poprawa dla następujących, ocenianych w badaniu PK dotyczących funkcji płuc: DLco, FVC, TLC i FEV1. Wykazano również IS poprawę w grupie B względem grupy A dla PaO<sub>2</sub> oraz zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego. W grupie B względem grupy A wystąpił również IS spadek poziomu analizowanych biomarkerów: KL-6, LDH, CYFRA i CEA.

W konkluzji publikacji Campo 2016 autorzy napisali, iż wyniki analizy pośredniej (po 30 miesiącach obserwacji) wskazują, że podawany za pomocą inhalacji SARG był dobrze tolerowany i skuteczna w leczeniu APAP, oraz że terapia skojarzona SARG+WLL jest bardziej skuteczna niż samo WLL.

W meta-analizie Sheng 2018, dla pacjentów leczonych za pomocą GM-CSF (w 7 z 10 włączonych do analizy badaniach wskazano bezpośrednio na zastosowanie preparatu Leukine/ sargramostyn) wykazano IS przewagę względem wartości początkowych dla następujących PK: odsetek odpowiedzi na leczenie (oceniany w 10 badaniach), wzrost PaO<sub>2</sub> (oceniany w 5 badaniach), spadek gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego (oceniany w 8 badaniach). Wykazano również IS korzystne wyniki względem wartości początkowych u pacjentów leczonych GM-CSF, dla następujących PK dotyczących oceny funkcji płuc: DL<sub>CO</sub> (oceniany w 4 badaniach), TLC (oceniany w 2 badaniach), VC (oceniany w 2 badaniach), FEV1 (oceniany w 2 badaniach), FVC (oceniany w 3 badaniach), DSS (oceniany w 2 badaniach) i 6MWD (oceniany w 2 badaniach).

W meta-analizie Sheng 2018 przedstawiono również wyniki dla oceny skuteczności GM-CSF z uwzględnieniem drogi podania: podskórne vs. wziewne. Dla 3 z 4 analizowanych PK wykazano IS różnice na korzyść podania wziewnego: odsetka odpowiedzi na leczenie, wzrostu PaO<sub>2</sub> i spadku gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego. Wskazano, iż leczenie za pomocą wziewnych GM-CSF jest skuteczniejsze niż za pomocą GM-CSF podawanych podskórnie.

Zgodnie z ulotką FDA dla preparatu Leukine, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (występującymi u > 30% pacjentów) są:

- u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku kostnego: gorączka, nudności, biegunka, wymioty, zaburzenia błony śluzowej, łysienie, astenia, złe samopoczucie, jadłowstręt, wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i obrzęk;
- u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego: biegunka, gorączka, nudności, wysypka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, wysoki poziom glukozy, łysienie, ból brzucha, niski poziom albuminy, ból głowy i nadciśnienie;
- u pacjentów z ostrą białaczką szpikową: gorączka, toksyczność wątroby, odczyny skórne, infekcje, metaboliczne zaburzenia laboratoryjne, nudności, biegunka, zaburzenia układu moczowo-płciowego, toksyczność płucna, wymioty, neurotoksyczność, zapalenie jamy ustnej, łysienie i utrata masy ciała.

Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie wyżej wymienione działania niepożądane dotyczą podskórnej drogi podania.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w przedmiotowym zleceniu, wiosek obejmuje import 168 fiolek leku (ilość wystarczająca do przeprowadzenia 24 tyg. kuracji), zaś cena opakowania zawierającego 5 fiolek á 250 mcg produktu leczniczego Leukine wynosi 1 447,47\$ (na podstawie <http://www.drugs.com/price-guide/leukine>). Na stronie wskazano również cenę pojedynczej fiołki: 289,49\$.

W związku z brakiem danych umożliwiających oszacowanie populacji, oszacowania wpływu na budżet przedstawiono dla 1 pacjenta, uwzględniając import 33 opakowań po 5 fiolek oraz 3 pojedynczych dawek ((33\*5)+(3\*1)=168).

W obliczeniach uwzględniono kurs dolara wg. NBP z dnia 10.08.2020 r. wynoszący 3,37 PLN / 1 USD.

Oszacowany, przy uwzględnieniu powyższych założeń, koszt importu 168 fiolek preparatu Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg, wynosi: 163 899,88 PLN.

**Opinie ekspertów**

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny (prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort) w swojej opinii wskazał iż: „Zgodnie z dostępnymi danymi stosowanie preparatów GM-CSF powoduje poprawę u ok. 60% chorych”.



## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Campo 2016</b>	I. Campo, F. Mariani, E. Paracchini, Inhaled sargramostim and whole lung lavage (WLL) as therapy of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP), European Respiratory Journal 2016 48: PA3870; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3870
<b>Sheng 2018</b>	G. Sheng, P. Chen, Y. Wei, Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocytemacrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis, <a href="https://doi.org/10.1186/s12931-018-0862-4">https://doi.org/10.1186/s12931-018-0862-4</a>
<b>Tazawa 2019</b>	R. Tazawa, T. Ueda, M. Abe, Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis, N Engl J Med 2019;381:923-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1816216
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>UpToDate 2020</b>	<a href="https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-pulmonary-alveolar-proteinosis-in-adults">https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-pulmonary-alveolar-proteinosis-in-adults</a>
Pozostałe publikacje	
<b>Drugs.com</b>	<a href="http://www.drugs.com/price-guide/leukine">http://www.drugs.com/price-guide/leukine</a>
<b>Medycyna Praktyczna</b>	<a href="https://www.mp.pl">https://www.mp.pl</a>
<b>Szczeklika 2018</b>	Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Krakow 2018
<b>Ulotka FDA Leukine</b>	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s5240lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s5240lbl.pdf</a>

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 10.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sargramostim/	234
2	"bi61.012".ab,kw,ti.	0
3	"bi 61.012".ab,kw,ti.	1
4	"sargramost*".ab,kw,ti.	269
5	Leukine.ab,kw,ti.	75
6	Prokine.ab,kw,ti.	7
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	321
8	1 or 7	487
9	exp lung alveolus proteinosis/	2514
10	"alveol*".ab,kw,ti.	113146
11	"proteinosis*".ab,kw,ti.	2661
12	10 and 11	2253
13	9 or 12	2770
14	8 and 13	21

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 10.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	Search: (("Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh]) OR (((Pulmon*[Title/Abstract]) AND (Proteinosis*[Title/Abstract])) AND (Alveola*[Title/Abstract]))) AND (((Prokine[Title/Abstract]) OR (Leukine[Title/Abstract])) OR (sargramost*[Title/Abstract])) OR ("sargramostim" [Supplementary Concept]))	7
#28	Search: ((((((Alveolar Proteinosis, Pulmonary) OR (Proteinosis, Pulmonary Alveolar)) OR (Pulmonary Alveolar Proteinoses)) OR (Alveolar Proteinoses, Pulmonary)) OR (Proteinoses, Pulmonary Alveolar)) OR ("Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh])) AND (((Prokine[Title/Abstract]) OR (Leukine[Title/Abstract])) OR (sargramost*[Title/Abstract])) OR ("sargramostim" [Supplementary Concept]))	7
#27	Search: ((((((Alveolar Proteinosis, Pulmonary) OR (Proteinosis, Pulmonary Alveolar)) OR (Pulmonary Alveolar Proteinoses)) OR (Alveolar Proteinoses, Pulmonary)) OR (Proteinoses, Pulmonary Alveolar)) OR ("Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh]))	2 125
#26	Search: ((((((Alveolar Proteinosis, Pulmonary) OR (Proteinosis, Pulmonary Alveolar)) OR (Pulmonary Alveolar Proteinoses)) OR (Alveolar Proteinoses, Pulmonary)) OR (Proteinoses, Pulmonary Alveolar))	2 125
#25	Search: Proteinoses, Pulmonary Alveolar	2 125
#24	Search: Alveolar Proteinoses, Pulmonary	2 125
#23	Search: Pulmonary Alveolar Proteinoses	2 125
#22	Search: Proteinosis, Pulmonary Alveolar	2 125
#21	Search: Alveolar Proteinosis, Pulmonary	2 125
#20	Search: ("Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh]) OR (((Pulmon*[Title/Abstract]) AND (Proteinosis*[Title/Abstract])) AND (Alveola*[Title/Abstract]))	2 125
#19	Search: ((((((Alveolar Proteinosis Pulmonary[Title/Abstract]) OR (Proteinosis, Pulmonary Alveolar[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Alveolar Proteinoses[Title/Abstract])) OR (Alveolar Proteinoses, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Proteinoses, Pulmonary Alveolar[Title/Abstract])) OR (Alveolar Proteinosis, Pulmonary[Title/Abstract])) OR ("Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh]))	1 634
#18	Search: ((((((Alveolar Proteinosis Pulmonary[Title/Abstract]) OR (Proteinosis, Pulmonary Alveolar[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Alveolar Proteinoses[Title/Abstract])) OR (Alveolar Proteinoses, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Proteinoses, Pulmonary Alveolar[Title/Abstract])) OR (Alveolar Proteinosis, Pulmonary[Title/Abstract]))	8

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: Alveolar Proteinosis, Pulmonary[Title/Abstract]	5
#16	Search: Proteinoses, Pulmonary Alveolar[Title/Abstract]	2
#15	Search: Alveolar Proteinoses, Pulmonary[Title/Abstract]	3
#14	Search: Pulmonary Alveolar Proteinoses[Title/Abstract]	1
#13	Search: Proteinosis, Pulmonary Alveolar[Title/Abstract]	1
#12	Search: Alveolar Proteinosis Pulmonary[Title/Abstract]	5
#11	Search: ((Pulmon*[Title/Abstract]) AND (Proteinos*[Title/Abstract])) AND (Alveola*[Title/Abstract])	1 680
#10	Search: Pulmon*[Title/Abstract]	552 612
#9	Search: Proteinos*[Title/Abstract]	2 414
#8	Search: Alveola*[Title/Abstract]	97 104
#7	Search: "Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 631
#6	Search: (((Prokine[Title/Abstract]) OR (Leukine[Title/Abstract])) OR (sargramost*[Title/Abstract])) OR ("sargramostim" [Supplementary Concept])	232
#5	Search: ((Prokine[Title/Abstract]) OR (Leukine[Title/Abstract])) OR (sargramost*[Title/Abstract])	197
#4	Search: Prokine[Title/Abstract]	1
#3	Search: Leukine[Title/Abstract]	44
#2	Search: sargramost*[Title/Abstract]	168
#1	Search: "sargramostim" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	132

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 10.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sargramost*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	192
#2	(Prokine):ti,ab,kw OR (Leukine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
#3	#1 OR #2	234
#4	MeSH descriptor: [Pulmonary Alveolar Proteinosis] explode all trees	10
#5	(proteinos*):ti,ab,kw AND (alveol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#6	#4 OR #5	39
#7	#6 AND #3	4

## 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

