



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 58/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna  
proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg, we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), pod warunkiem uwzględnia zawartych w stanowisku uwag.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Proteinoza pęcherzyków płucnych jest rzadką chorobą płuc, w której dochodzi do gromadzenia się surfaktantu w pęcherzykach płucnych, co upośledza wymianę gazową. Autoimmunologiczna postać proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) jest najczęstsza i dotyczy 90% chorych z rozpoznaniem tej choroby. Zachorowalność szacuje się na 0,36-3,7/mln. Średni wiek chorych, w większości mężczyzn palących tytoń, w chwili rozpoznania wynosi 39 lat. Przebieg choroby jest zróżnicowany i obejmuje samoistną remisję (10% przypadków), przewlekłe stabilną chorobę (30% przypadków) i powolną progresję (60 % przypadków), w której dochodzi do niewydolności oddechowej i częstych zakażeń w tym drobnoustrojami oportunistycznymi. Jednak rokowanie w APAP jest dość dobre i wśród chorych leczonych 5 lat przeżywa nawet 95% chorych.*

*Sargramostim to rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF). Lek jest zarejestrowany i stosowany dożylnie lub podskórnie u chorych po przeszczepie auto- i allogenicznym przeszczepie szpiku, do mobilizacji hematopoetycznych komórek progenitorowych krwi obwodowej i po ich przeszczepie oraz po chemioterapii indukcyjnej u dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat w ostrej białaczce szpikowej, a także u chorych na chorobę popromienną zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W piśmiennictwie są doniesienia o stosowaniu sargramostimu we wskazaniu off-label w chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią*



autoimmunologiczną postacią proteinozy pęcherzyków płucnych. Jednak nie znaleziono w dostępnych rekomendacjach klinicznych tego leku jako sposobu leczenia APAP. Nie znaleziono także danych o refundacji sargramostim, Leukine, w tym wskazaniu. Ta technologia została umieszczona w Up-to-date z roku 2020 w oparciu o dane z badań klinicznych. Jednak podstawową metodą leczenia APAP jest płukanie całego płuca, a dopiero w przypadku nieskuteczności tej metody lub przeciwwskazań do jej stosowania powinno się rozważyć zastosowanie wziewnie w nebulizacji rekombinowanych preparatów GM-CSF takich jak sargramostim.

Sargramostim, Leukine, nie był dotąd przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu.

Dotychczas do MZ wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku Leukine w liczbie 168 fiolek na 24 tygodnie leczenia w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu.

#### Dowody naukowe

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono 2 badania – Campo et al. z 2016 roku (abstrakt konferencyjny) i Tazawa et al. z 2019 roku (artykuł oryginalny) oraz jedną meta-analizę Shenga et al. z 2018 roku, w którym oceniano wnioskowana technologia medyczna u chorych na APAP. Badanie Campo, badanie II fazy z randomizacją w grupą kontrolną, objęło 9 pacjentów z APAP, u których zastosowano płukanie całego płuca wraz z podawaniem wziewnie sargramostimu w schemacie 250 µg/d wziewnie przez 7 dni, potem co drugi dzień przez łącznie 12 tygodni a następnie jedna dawka co 2 tygodnie przez w sumie 6 miesięcy, a grupę kontrolną stanowiło 9 chorych poddanych tylko płukaniu całego płuca. Wyniki wstępne z pierwszych 30 miesięcy obserwacji, które opublikowano, wykazało większe korzyści ze skojarzenia płukania płuca z podawaniem wziewnie sargramostimu, obejmujące poprawę parametrów czynności płuc w tym pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla i gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego oraz jednego biomarkera tj. glikoproteiny mycynopodobnej (KL-6). Badanie Tazawy było badaniem wieloośrodkowym przeprowadzonym w Japonii z randomizacją, z grupą kontrolną, z użyciem podwójnie ślepej próby, w którym uczestniczyło 33 chorych stosujących wziewnie sargramostim w schemacie 2 razy dziennie po 125 µg przez 7 dni, a następnie co drugi dzień jedna dawka 125 µg przez 24 tygodnie łącznie oraz 31 chorych w grupie kontrolnej z użyciem placebo. W ciągu 43 tygodni zaobserwowano poprawę niektórych parametrów czynności płuc, w tym obserwowano istotną statystycznie większą zmianę gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego w porównaniu do wartości przed leczeniem (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) tj. -4,5 mmHg vs 0,17 mmHg (placebo) oraz poprawę pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. Obserwowano też redukcje KL-6 we krwi w grupie interwencyjnej w porównaniu z placebo. Nie obserwowano lepszych wyników testu 6-minutowego marszu w grupie interwencji w porównaniu z placebo.

Meta-analiza Shenga obejmującą 10 badań (tylko 4 prospektywne) z użyciem grupy kontrolnej lub bez prowadzone u dorosłych w latach 2000-2016, w tym 7, w których stosowano sargramostim w monoterapii lub wraz z innymi GM-SCF. W badaniach w tej meta-analizie uczestniczyło w sumie 115 chorych na APAP w średnim wieku 47 lat. Okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił od 4 miesięcy do 10 lat (mediana 3,2 roku). Badania włączone do meta-analizy w odniesieniu do ważnych parametrów czynności płuc w tym zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego były heterogenne, a także niektóre parametry były oceniane tylko w części badań np. pojemność życiowa płuc i natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. U pacjentów przyjmujących GM-CSF wziewnie (5 badań) odsetek odpowiedzi był większy w porównaniu z tymi leczonymi GM-CSF podawanym podskórnie (89% vs 71%,  $p < 0,001$ ), a łączny odsetek nawrotów wynosił odpowiednio 19% i 24% (różnica nieistotna statystycznie). Wyniki sugerowały, że stosowanie CM-CSF wziewnie przynosi korzyści w zakresie niektórych parametrów czynności płuc.

Zdaniem jednego eksperta klinicznego, który przystał swoją opinię, podawanie leku Leukine, sargramostim przynosi poprawę u około 60% chorych, opierając się na ww. badaniach i opiniach z artykułów poglądowych.

Nie udokumentowano w dostępnym piśmiennictwie wpływu wnioskowanej technologii na czas przeżyciu lub ryzyko zakażeń u chorych na APAP.

Działania niepożądane w czasie stosowania sargramostimu są niewielkie, głównie gorączka, zmęczenie oraz odczyny w miejscu wkłucia. Przy podaniu wziewnym leku działanie uboczne są znikome.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu MZ, wiosek dotyczy import 168 fiolek leku w celu prowadzenia leczenia lekiem Leukine przez 24 tygodnie. Cena jednej fiołki zawierającej 250 ug leku Leukine wynosi 289,49 USD. Oszacowany koszt importu 168 fiolek leku Leukine, sargramostim, wynosi: 163 899,88 PLN wg kursu NBP z dnia 10.08.2020. Ilość chorych, którzy mogliby być leczeni tym lekiem nie została podane w zleceniu MZ ani przez eksperta klinicznego, ale na podstawie danych epidemiologicznych można przypuszczać, że liczba chorych wymagających takiego leczenia w Polsce nie przekroczy 10 na rok.

#### Główne argumenty decyzji

Wnioskowana technologia jest w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa leczeniem eksperymentalnym (wskazanie pozarejestryjne) chorych z umiarkowanie nasiloną lub ciężką postacią APAP, jeśli pacjenci nie tolerują płukania całego płuca lub efekty takiego leczenia są niezadawalające. Wziewne podawanie leku Leukine, sargramostim, powinno być stosowane u pacjentów z APAP w ww. sytuacji, zgodnie z jedynymi dostępnymi obecnie rekomendacjami klinicznymi z Up-to-Date. Refundacja leku Leukine, sargramostim do stosowania

*wziwnego powinna zatem dotyczyć chorych na APAP, u których płukanie całego płuca nie jest skuteczne lub nie jest tolerowane lub nie jest możliwe do zastosowania.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.11.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)”.