



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zespoły mielodysplastyczne są heterogenną grupą nowotworów, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia (pancytopenia) we krwi obwodowej oraz tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową. Częstość zachorowań szacuje się na 4/100 tys. osób/rok. Według polskiego rejestru mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od około 6 lat w przypadku małego ryzyka do około 5 mies. w razie dużego ryzyka.

Wniosek dotyczy pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny (MDS) z dysplazją jednej linii komórkowej (SLD) i obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS) – ryzyko niskie. Była ona leczona darbepoetyną w skojarzeniu z G-CSF (ludzki czynnik wzrostu granulocytów). Od kilku lat chora wymaga regularnych przetoczeń KKCZ (średnio 3 jednostki/mies.). Wiąże się to z częstymi hospitalizacjami oraz narastającym ryzykiem powikłań narządowych związanych z przetadowaniem organizmu żelazem. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego u pacjentki zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne.

Produkt leczniczy Reblozyl, zgodnie z rejestracją z dnia 25 czerwca 2020 r., jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których



wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- β (TGF- β). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi, co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym.

Skuteczność stosowania luspaterceptu oceniono w ramach badania MEDALIST (Fenaux 2020) – wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zostali nim objęci pacjenci z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tyg.) z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę, niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do takiego leczenia lub wykazujący nietolerancję na to leczenie. Wykluczeni z badania byli pacjenci z delecją 5q.

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC (OR=4,05). Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie. Odpowiedź erytroidalną uzyskano u 59% pacjentów w grupie LUS vs. 17% w grupie PLC. U 54% pacjentów w grupie LUS vs. 21% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tyg. Średni wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 1 g/dl zaobserwowano u 41% pacjentów w grupie LUS vs. 11% w grupie PLC.

W świetle polskich wytycznych PTOK 2020, wobec chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu. Z kolei amerykańskie rekomendacje NCCN 2020 przewidują, że w przypadku pacjentów bez zespołu 5q \pm inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept. Kolejną opcją, jaką należy rozważyć, jest lenalidomid, azacytydyna lub decytabina.

Bezpieczeństwo stosowania

Przedstawione w ChPL podsumowanie profilu bezpieczeństwa wskazuje, że do bardzo często występujących działań niepożądanych leku Reblozyl należą: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego, można zatem wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt wnioskowanej terapii jest wysoki.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Można jednak przypuszczać, że jest to niewielka populacja, jako że zespoły mielodysplastyczne należą do chorób rzadkich.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne kliniczne wymieniają azacytydynę, decytabinę oraz lenalidomid jako możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Azacytydyna i lenalidomid są aktualnie finansowane w programie lekowym B.84, jednak tylko u pacjentów z izolowaną delecją 5q (jest to też element wskazania rejestracyjnego). Z kolei decytabina jest zarejestrowana przez EMA jedynie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, zaś FDA zarejestrowało ją co prawda w leczeniu MDS, ale tylko u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem. W związku z powyższym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii jest najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Główne przesłanki decyzji

Uwzględniając najnowsze wytyczne kliniczne, pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego, zgodność wnioskowanego wskazania z rejestracją dokonaną przez EMA oraz dowody wskazujące na skuteczność wnioskowanego leku, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Reblozyl ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.139.2020 „Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)”, data ukończenia 4 listopada 2020 r.