

## Opinia nr 164/2020

z dnia 10 grudnia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept), we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), z wieloliniową dysplazją, z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, z ryzykiem pośrednim I według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego, zależnych od przetoczeń KKC i KKP, po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami, talidomidem oraz azacytydyną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi luspatercept jest wskazywany jako zalecana technologia w ocenianym wskazaniu.

W randomizowanym badaniu III fazy MEDALIST (Fenaux 2020), porównującym luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim raportowano efekty na korzyść ocenianej technologii w stosunku do komparatora.

Zaobserwowano wyższą szansę niezależności od transfuzji czerwonych krwinek. Wyniki w okresie obserwacji obejmującym 1-48 tyg. 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 a różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie.

Korzyść z terapii odnotowano również dla odpowiedzi erytroidalnej. W 1-24 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych, choć nie podano informacji o istotności statystycznej różnic.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu populacja docelowa obejmuje pacjentów z zespołem mielodysplastycznym z wieloliniową dysplazją, z obecnością syderoblastów pierścieniowatych. Według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPSS, ang. International Prognostic Scoring System) ryzyko w omawianej populacji zostało ocenione jako pośrednie I. Wnioskowani pacjenci są w pełni zależni od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ) oraz koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Wskazano również dotychczas historię leczenia obejmującą: terapię glikokortykosteroidami, talidomidem oraz azacytydyną. Prawdopodobną przyczyną braku możliwości kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.84 jest brak stwierdzonej nieprawidłowości cytogenetycznej w postaci izolowanej delecji 5q (we wniosku brak jest jakiegokolwiek informacji na ten temat).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, ang. myelodysplastic syndromes) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. acute myeloid leukemia). Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia (tMDS, ang. therapy-related MDS) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznan. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie, dym tytoniowy. Może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (AA, ang. anemia aplastica).

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7–35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS 2-krotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od około 6 lat w przypadku małego ryzyka do około 5 mies. w przypadku dużego ryzyka. Ryzyko to może być określane z wykorzystaniem skali IPSS (Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy). Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności

cytopenii krwi) MDS jest punktowane pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne nie są spójne co do zalecanych linii leczenia. Wytyczne NCCN 2020 wskazują, że po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z/bez innych cytogenicznych nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami  $\geq 15\%$  lub  $\geq 5\%$  z mutacją SF3B1), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważyć inne opcje terapeutyczne (tj. azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid). Natomiast wytyczne PTOK 2020 tylko ogólnie wskazują terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu u pacjentów z grupy niższego ryzyka (tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka) zamiast ocenianej technologii lekowej, tj. azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

Za komparator dla ocenianej technologii uznano decytabinę, mając na uwadze informacje w zleceniu Ministra Zdrowia o wcześniejszym wykorzystaniu azacytydyny, oraz fakt, że lenalidomid jest finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Prawdopodobną przyczyną braku możliwości kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.84 jest brak stwierdzonej nieprawidłowości cytogenetycznej w postaci izolowanej delecji 5q (we wniosku brak jest jakiegokolwiek informacji na ten temat).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Luspatercept (LUS), czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i  $\beta$ -talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów z MDS.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Reblozyl jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych 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;
- dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w pierwszym z wyżej wymienionych wskazań rejestracyjnych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie III fazy MEDALIST (Fenaux 2020), porównujące LUS z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych ( $\geq 2$  jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny IPSS-R. Pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odślepione na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przzerwali leczenie. Do badania włączono 229 pacjentów (grupa LUS – 153 pacjentów; grupa PLC – 76 pacjentów).

#### *Skuteczność*

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST na istotnie statystycznie wyższą szansę niezależności od transfuzji czerwonych krwinek:

- ponad pięciokrotnie wyższą w 1-24 tyg. obserwacji po co najmniej 8 tyg leczenia –OR=5,07 (95% CI: 2,28; 11,26);
- ponad pięciokrotnie wyższą w 1-24 tyg. obserwacji po co najmniej 12 tyg leczenia –OR=5,07 (95% CI: 2,00; 18,84);
- ponad czterokrotnie wyższą w 1-48 tyg. obserwacji po co najmniej 12 tyg leczenia –OR=4,05 (95% CI: 1,85; 8,96).

W 1-24 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tygodni. Brak jest informacji o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

W 1-48 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 59% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 17% pacjentów w grupie placebo. U 54% pacjentów w grupie LUS vs. 21% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tygodni. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

Średni wzrost poziomu hemoglobiny o  $\geq 1$  g/dl w 1-24 tyg. leczenia uzyskano u 35% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. 8% w grupie placebo. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

Podczas 1-48 tygodnia leczenia średni wzrost poziomu hemoglobiny o  $\geq 1$  g/dl zaobserwowano u 41% pacjentów w grupie LUS vs. 11% w grupie PLC. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

### *Bezpieczeństwo*

Z treści publikacji *Fenaux 2020* wynika, że w sumie 21 pacjentów zmarło podczas badania: 12 pacjentów (8%) w grupie luspaterceptu i 9 pacjentów (12%) w grupie placebo. Ogółem 5 pacjentów (3%) otrzymujących LUS i 4 pacjentów (5%) otrzymujących PLC zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych podczas okresu zaślepienia lub w ciągu 6 tyg. po niej; badacze ocenili zgony jako niezwiązane z luspaterceptem lub placebo.

Do najczęściej występujących AE w dowolnym stopniu ciężkości należą:

- w grupie luspaterceptu: zmęczenie (27%), biegunka (22%), astenia (20%), mdłości (20%), zawroty głowy (20%);
- w grupie placebo: obrzęk obwodowy (17%), zmęczenie (13%), kaszel (13%), astenia (12%).

Zgodnie z ChPL do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu 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. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### *Ograniczenia*

- W badaniu MEDALIST kategorię ryzyka IPSS-R na poziomie średnim miało tylko 17% pacjentów. Natomiast na poziomie bardzo niskim 10% pacjentów i na poziomie niskim 72% pacjentów.

Wyniki dla wszystkich tych pacjentów przedstawiono razem, bez podziału na grupy odpowiadające kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R. Tym samym ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w szerszej populacji niż wynika ze zlecenia Ministra Zdrowia.

- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej dla luspaterceptu w ocenianym wskazaniu, wobec czego nie jest możliwe stwierdzenie, czy wyniki uzyskane w warunkach eksperymentalnych mają przełożenie na te możliwe do uzyskania w rzeczywistej praktyce.
- Brak bezpośredniego porównania pomiędzy technologią wnioskowaną i alternatywną uniemożliwia wnioskowanie o przewadze klinicznej jednej z nich.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Decytabina jest zarejestrowana przez EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML), zgodnie z klasyfikacją WHO, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii, tj. we wskazaniu innym niż wnioskowane. Natomiast FDA zarejestrowało decytabinę (lek Dacogen) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ale u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem, tj. w populacji szerszej niż wnioskowana.

Poniżej przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo decytabiny opisane na podstawie badania odnalezionego z referencji wytycznych NCCN 2020 (Kantarjian 2006). Do badania włączono 170 pacjentów (analiza ITT) powyżej 18 roku życia z potwierdzoną diagnozą MDS (pierwotnego lub wtórnego) pasującego do dowolnego typu MDS zgodnie z klasyfikacją FAB o stopniu IPSS  $\geq 0,5$  określonym na podstawie pełnej morfologii, oceny szpiku kostnego i badania cytogenetycznego. Pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: decytabiny (89 pacjentów) lub placebo. Leczenie wspomagające ustalano w obu ramionach zgodnie z ogólnymi wytycznymi i uwzględniało przetoczenia KKCz, płytek krwi i podawanie czynników stymulujących kolonie krwiotwórcze. Badanie było skonstruowane tak, aby przerywać terapię po 2 cyklach utrzymywania całkowitej odpowiedzi. Terapia była powtarzana co 6 tygodni, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i toksyczności. Okres obserwacji w badaniu wynosił ok. 90 tygodni.

#### Wyniki

Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR, odpowiedź całkowita + PR, odpowiedź częściowa) był wyższy w grupie decytabiny 17% (15/89 pacjentów) w porównaniu do grupy BSC, w której żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie,  $p < 0,001$ .

Wśród pacjentów w grupie decytabiny, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie 9% z nich osiągnęło CR i 8% z nich osiągnęło PR.

Dla pacjentów z potwierdzoną progresją choroby, wszystkie uzyskane odpowiedzi na leczenie były trwałe, z medianą czasu trwania 10,3 miesiąca (zakres 4,1 mies. – 13,9 mies.). Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (PR lub CR) wyniosła 3,3 miesiąca (zakres 2,0 mies. – 9,7 mies.) lub 2 cykle decytabiny.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie różniła się istotnie między pacjentami leczonymi decytabiną, a tymi, którzy otrzymali BSC (odpowiednio 14 mies. vs. 14,9 mies.;  $p=0,636$ ).

Przeżycie całkowite było istotnie wydłużone wśród pacjentów z odpowiedzią na decytabinę w porównaniu z pacjentami, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (23,5 mies. vs. 13,7 mies.;  $p=0,007$ ).

Zgodnie z ocenami, jakości życia przeprowadzonymi na koniec każdego cyklu leczenia, decytabina skutkowała statystycznie lepszą, jakością życia w porównaniu z BSC w kilku domenach kwestionariusza QOL. Poprawa ogólnego stanu zdrowia ( $p < 0,05$  na koniec cykli 2 i 4), zmęczenie ( $p < 0,05$  na końcu cykli

2,4 5 i 6) oraz duszność ( $p < 0,05$  pod koniec wszystkich 6 cykli) były trwałymi efektami obserwowanymi podczas leczenia decytabiną.

W badaniu Kantarjian 2006 nie odnotowano istotnej statystycznie (IS) różnicy pod względem częstości występowania zgonów między badanymi grupami (14% w grupie decytabiny vs. 22% w grupie BSC).

Najczęściej występującymi (u co najmniej 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 i 4 w grupie decytabiny vs. BSC były: neutropenia, trombocytopenia, anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, gorączka, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha oraz wybroczyny błony śluzowej jamy ustnej.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oceniany produkt leczniczy Reblozyl nie posiada leków biopodobnych/generycznych, które dopuszczono do obrotu centralnego/narodowego w innym lub tym samym wskazaniu niż oceniane.

Koszt 3 mies. terapii luspaterceptem (produkt leczniczy Reblozyl) wynosi: [REDAKTOWANE] brutto (według wniosku załączonego do zlecenia MZ).

Koszt 3 mies. terapii decytabiną (produkt leczniczy Dacogen) wynosi: [REDAKTOWANE] (zgodnie z danymi z raportu OT.42.35.2019 dot. zastosowania Dacogen w ramach RDTL).

### *Ograniczenia*

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania leku, które jest uzależnione od masy ciała pacjenta.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Można przypuszczać, że będzie to niewielka populacja, z uwagi na fakt, że zespoły mielodysplastyczny należą do chorób rzadkich.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące wytyczne leczenia MDS wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2020
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020

Wytyczne NCCN 2020 wskazują, że po niepowodzeniu leczenia erytropoetyną (EPO) lub rekombinowaną ludzką erytropoetyną (rHuEPO) w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub darbepoetyną alfa + G-CSF (w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z/bez innych cytogenicznych nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami  $\geq 15\%$  lub  $\geq 5\%$  z mutacją SF3B1), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważyć inne opcje terapeutyczne (tj. azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid).

Wytyczne PTOK 2020 tylko ogólnie wskazują, że jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu u pacjentów z grupy niższego ryzyka (tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka) zamiast ocenianej technologii lekowej: azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.4378.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do

wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7) oraz raportu nr OT.422.151.2020, Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.