

Rekomendacja nr 15/2021

z dnia 22 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Leukine (sargramostym)**

we wskazaniu:

**autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)
po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego
zastosowania**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Leukine (sargramostym) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po wyczerpaniu dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych, tj. po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do jego zastosowania.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Leukine (sargramostym) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po wyczerpaniu dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych, tj. po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do jego zastosowania, w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Odnalezione wytyczne kliniczne UpToDate 2020, w leczeniu autoimmunologicznej proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniach do jego zastosowania, zalecają podanie sargramostymu (rekombinowanego GM-CSF). Preferowane jest zastosowanie leku w postaci wziewnej, ze względu na łatwość przyjęcia leku oraz prawdopodobnie lepszą odpowiedź po bezpośrednim podaniu do miejsca docelowego, w porównaniu do podania podskórnego. Terapia rekombinowanym GM-CSF poprawia czynność płuc i może ułatwiać usuwanie kompleksu GM-CSF-przeciwciała z płuc.

Należy zauważyć, iż dotychczas nie zarejestrowano leku sargramostym w postaci wziewnej, a jedyną dostępną postacią leku są fiołki do podania podskórnego lub dożylnego.

W negatywnej rekomendacji Prezesa nr 58/2020 z dnia 3 września 2020 r. dotyczącej stosowania opiniowanego leku we wskazaniu autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych, zwrócono uwagę, że podstawową metodą leczenia APAP jest płukanie całego płuca, które nie zostało uprzednio zastosowane.

Wnioskowane wskazanie tj. autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label). Jednakże jest to choroba bardzo rzadka, co znacząco wpływa na ilość dostępnych opcji terapeutycznych.

We włączonym do analizy klinicznej randomizowanym badaniu Tanazawa 2019 sargramostym otrzymywało 33 pacjentów i uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść tego leku między innymi dla wyniku zmodyfikowanej skali oceny duszności, gęstości płuc w tomografii komputerowej, przewidywanej DLco. Planowane są również kolejne badania kliniczne dotyczące stosowania sargramostymu w autoimmunologicznej proteinozie pęcherzyków płucnych.

W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego

- Leukine (sargramostym), fiołki á 250 mcg;

we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniach do jego zastosowania, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Proteinoza pęcherzyków płucnych jest chorobą płuc polegającą na gromadzeniu się w pęcherzykach płucnych surfaktantu, co powoduje upośledzenie wymiany gazowej. 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. Właściwe leczenie poprawia rokowanie. Blisko 70% chorych przeżywa 10 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w Polsce nie są refundowane żadne produkty lecznicze w ocenianym wskazaniu.

Ekspert jako terapię alternatywną wskazał lek Molgradex (molgramostim) stosowany w krajach Unii Europejskiej w ramach programu lekowego, jednak jest on niedostępny

w Polsce. Zdaniem eksperta lek Molgradex wykazuje podobną skuteczność jak oceniana technologia medyczna.

Odnalezione wytyczne kliniczne UpToDate 2020 nie wskazują żadnej farmakologicznej technologii alternatywnej dla sargramostymu (rekombinowana wersja GM-CSF) w ocenianym wskazaniu. Z treści dokumentu UpToDate 2020 wynika, że sargramostym (rekombinowany GM-CSF) stanowi podstawową metodę leczenia ocenianego wskazania. Jedynie w przypadku braku skuteczności leczenia z udziałem sargramostymu należy rozważyć terapie eksperymentalne tj.: rytuksymab, terapeutyczną wymianę osocza lub przeszczep płuca.

Podsumowując, mając pod uwagę powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego 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.) jako technologię alternatywną dla wnioskowanej przyjęto stosowanie molgramostymu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Leukine jako substancję czynną zawiera sargramostym, który należy do grupy czynników wzrostu określanych jako czynniki stymulujące tworzenie kolonii, które wspierają przeżycie, ekspansję klonalną i różnicowanie hematopoetycznych komórek progenitorowych. GM-CSF pobudza częściowo zaangażowane komórki progenitorowe do dzielenia się i różnicowania w szlakach granulocytów i makrofagów, które obejmują neutrofile, monocyty/makrofagi i komórki dendrytyczne pochodzenia mieloidalnego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Leukine jest stosowany w poniższych wskazaniach:

- 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 ≥ 55 lat z ostrą białaczką szpikową (AML).
- W celu mobilizacji hematopoetycznych komórek progenitorowych do krwi obwodowej w celu pobrania ich metodą leukaferazy i wykonania przeszczepu autologicznego u dorosłych pacjentów.
- W celu przyspieszenia odbudowy szpiku po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek progenitorowych krwi obwodowej u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat.
- W celu przyspieszenia rekonstrukcji szpiku kostnego po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat.
- W celu leczenia opóźnionej regeneracji granulocytów obojętnochłonnych (ang. delayed neutrophil recovery) lub odrzucenia przeszczepu po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat.
- W celu zwiększenia przeżycia dorosłych i dzieci w wieku od urodzenia do 17 lat, narażonych na działanie mielosupresyjnej w wyniku choroby popromiennej (ang. Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]).

Wnioskowane wskazanie, tj. autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniach do jego zastosowania,

nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label).

Lek Leukine nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili pacjenci z autoimmunologiczną proteinozą pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniami do jego zastosowania.

W związku z tym uwzględniono 1 badanie randomizowane obejmujące szerszą populację:

- Tazawa 2019: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane, oceniające skuteczność sargramostymu (SARG) w porównaniu z placebo (PLC) u chorych z APAP. Do badania włączono 64 pacjentów, w tym 33 trafiło do grupy SARG, a 31 do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 43 tyg.

Skuteczność

W badaniu Tazawa 2019 wykazano istotną statystycznie przewagę sargramostymu (SARG) względem placebo (PLC) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, za który przyjęto zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego.

Dodatkowo wykazano również istotną statystycznie przewagę SARG względem PLC dla następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- 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 istotny statystycznie większy poziom w grupie SARG względem PLC.

Bezpieczeństwo

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

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: zącmę, nasilenie objawów APAP i obwodową neuropatię.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków (URPL, EMA i GIS) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Leukine.

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 dożylniej drogi podania.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu (tj. dla populacji z autoimmunologiczną proteinozą pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniami do jego zastosowania) – odnalezione badanie obejmuje populację szerszą niż wnioskowana.
- Brak dowodów naukowych porównujących oceniany preparat z innymi farmakologicznymi sposobami leczenia przedmiotowej populacji.
- Brak wyników z wysokiej jakości badań klinicznych dla długich okresów obserwacji.
- W badaniu Tazawa 2019 brała udział populacja azjatycka, w związku z tym wnioskowanie na podstawie jego wyników dla populacji polskiej jest obarczone ryzykiem. Ponadto, badanie Tazawa 2019 dotyczy pacjentów z APAP, gdzie jednym z kryteriów wykluczenia jest płukanie płuc w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Natomiast wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub z przeciwwskazaniami do jego zastosowania.
- Autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych należy do chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączanych do badań jest niewielka (Tazawa 2019 64 pacjentów).
- W badaniu uczestnikom podawano wziwną postać leku zawierającego sargramostym a oceniany produkt to roztwór do wstrzykiwań.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt opakowania Leukine (5 fiolek) wynosi 5 297,74 zł brutto.

Z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w analizowanym wskazaniu, w ramach importu docelowego nie sprowadzano innych produktów leczniczych. Nie wskazano także wielkości populacji.

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

Z uwagi na fakt, że w zleceniu MZ oraz otrzymanej opinii eksperta nie otrzymano informacji dotyczących wielkości populacji docelowej, koszt leczenia preparatem Leukine przedstawiono dla 1 pacjenta.

Z opinii eksperta wynika, że „Leukine stosowany jest w dawce 250 µg dwa razy dziennie, co drugi tydzień, przez okres co najmniej 24 tygodni. W przypadku braku oczekiwanej poprawy rekomenduje się stosowanie leku codziennie w dawce 250 µg dwa razy na dzień.”

W związku z powyższym, dawkowanie i czas trwania terapii przyjęto na podstawie opinii eksperta. Jest ono zbieżne z dawkowaniem zastosowanym w odnalezionym badaniu klinicznym Tazawa 2019.

Koszt terapii preparatem Leukine na 1 pacjenta, przy założeniu czasu trwania leczenia trwającego 24 tygodnie oraz dawkowania 250 µg dwa razy dziennie co drugi tydzień, będzie wynosił ok. 26,5 tys. zł.

Jako terapię alternatywną przyjęto lek Molgradex (molgramostym), jednakże oszacowanie kosztów dla tego produktu leczniczego było niemożliwe z uwagi na brak jakichkolwiek danych dotyczących jego ceny.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Leukine.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 1 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianych wskazań:

- UpToDate 2020.

Zgodnie z rekomendacją UpToDate 2020 podstawową metodą leczenia autoimmunologicznej proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniach do jego zastosowania jest zastosowanie sargramostymu (rekombinowanego GM-CSF). W pierwszej kolejności należy go podać w postaci wziewnej. Wskazano, że rekombinowany GM-CSF podany za pomocą inhalacji nieznacznie poprawia czynność płuc i może ułatwiać usuwanie kompleksu GM-CSF-przeciwciała z płuc.

Przeciwwskazania do WLL obejmują: nieuleczalne zaburzenia krzepnięcia, ryzyko związane ze znieczuleniem i występowanie niestabilności krążeniowo-oddechowej.

Brak jest rekomendacji dotyczących zastosowania innych wymienionych w dokumencie sposobów leczenia APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazaniach do jego zastosowania. W przypadku, gdy leczenie z udziałem GM-CSF okaże się nieskuteczne, wytyczne wymieniają terapie eksperymentalne, np. zastosowanie rytuksymabu, terapeutyczną wymianę osocza lub przeszczep płuca.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.12.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1707.2020.8.AD) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Leukine (sargramostym), fiołki á 250 mcg, we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 15/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Leukine (sargramostim) oraz raportu nr OT.4311.27.2020 „Leukine (sargramostym) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania”, data ukończenia: 01.02.2021 r.