



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Leukine (sargramostym)
we wskazaniu:
autoimmunologiczna proteinoza
pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym
płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego
zastosowania

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.27.2020

Data ukończenia: 01.02.2021 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 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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 2020 r., poz. 2176) 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

6MWD	test 6 minutowego spaceru
A-aO₂	różnica/gradient tlenu pęcherzykowo-tętniczego
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Review and Quality</i>
AML	Ostra białaczka szpikowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APAP	autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych
CEA	antygen rakowo-płodowy
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc
CT	tomografia komputerowa
CYFRA	cytokeratyna
DLco	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
DSS	wskaźnik oceny ciężkości choroby
EU	Unia Europejska
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	natężona pojemność życiowa płuc
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
H-ARS	Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja <i>intention to treat</i>
KL-6	mucyno-podobna glikoproteina
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MCP-1	białko chemotaktyczne monocytów 1
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu tętniczego
PAP	proteinoza pęcherzyków płucnych
PLC	placebo
PK	punkt końcowy
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SARG	sargramostym
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TLC	całkowita pojemność płuc
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
VC	pojemności życiowa płuc
WLL	płukania całego płuca (ang. <i>whole lung lavage</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
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
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
4.1. Technologia oceniana – opis	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	10
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	13
8. Alternatywne technologie medyczne	14
9. Wskazanie dowodów naukowych	15
9.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	16
9.1.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji.....	16
9.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	18
9.2. Ograniczenia badań i analizy	18
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 19	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
11. Kluczowe informacje i wnioski	20
12. Źródła.....	22
13. Załączniki.....	23
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	15.12.2020 r.
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1707.2020.8.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leukine (sargramostym), fiołki á 250 mcg, we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania, sprowadzany 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 2020 r., poz. 1398 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. 357 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 (sargramostym), fiołki á 250 mcg;

Do finansowania we wskazaniach:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.12.2020 r., znak PLD.45340.1707.2020.8.AD (data wpływu do AOTMiT: 15.12.2020 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 2020 r., poz. 1398 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 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności 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 przeciwwskazań do jego zastosowania, 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 koszt jednego opakowania (5 fiołek) produktu leczniczego Leukine wynosi 5 297,74 zł. Dodatkowo, z treści pisma zlecającego wynika, że w analizowanym wskazaniu, w ramach importu docelowego nie sprowadzano innych produktów leczniczych.

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, co powoduje upośledzenie wymiany gazowej. Istnieją trzy postaci tej choroby: **autoimmunologiczna**, wtórna oraz wrodzona. Postać **autoimmunologiczna (APAP)** stanowi ok. 90 % przypadków proteinozy pęcherzyków płucnych i charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Przeciwciała te zaburzają czynność makrofagów płucnych z surfaktantu. W przebiegu choroby upośledzona jest funkcja makrofagów oraz neutrofilów i limfocytów, co częściowo tłumaczy zwiększoną podatność chorych na zakażenia.

Źródło: Szczeklik 2018, Raport OT.4311.11.2020

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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.

Źródło: Raport OT.4311.11.2020

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: Raport OT.4311.11.2020

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 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 koszt jednego opakowania (5 fiolek) produktu leczniczego Leukine wynosi 5 297,74 zł. Dodatkowo, z treści pisma zlecającego wynika, że w analizowanym wskazaniu, w ramach importu docelowego nie sprowadzono innych produktów leczniczych. W piśmie nie wskazano również wielkości populacji, zawarto jedynie informację „brak populacji”.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Leukine nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski.

W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ulotki leku pobranej ze strony FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s5240lbl.pdf; data dostępu 15.01.2021 r.)

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

Nazwa handlowa, postać i dawka	Leukine
Postać i droga podania	fiolki z proszkiem służącym przygotowaniu roztworu do wstrzykiwań, podanie podskórne lub dożylnie
Opakowanie	1 opakowanie zawiera 5 fiolek; każda fiołka zawiera 250 mcg. sargramostymu
Kod ATC	L03AA09, grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF=granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
Substancja czynna	sargramostym
Mechanizm działania	Sargramostym (GM-CSF) należy do grupy czynników wzrostu określanymi 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.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	Autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania.
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt Leukine jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>delayed neutrophil recovery</i>) 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. <i>Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]</i>).
Dawkowanie we wskazanym zarejestrowanym	<p>AML, regeneracja poziomu neutrofilii: •250 mcg/m²/dzień podane dożylnie w trakcie 4 godzinowego wlewu;</p> <p>Mobilizacja hematopoetycznych komórek progenitorowych: •250 mcg/m²/dzień podane dożylnie w trakcie 24 godzinowego wlewu, lub podanie podskórne raz dziennie;</p> <p>Po przeszczepie komórek progenitorowych krwi obwodowej: •250 mcg/m²/dzień podane dożylnie w trakcie 24 godzinowego wlewu, lub pojedyncza dawka podana podskórnie;</p> <p>Rekonstrukcja szpiku kostnego po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego: •250 mcg/m²/dzień podane dożylnie w trakcie 2 godzinowego wlewu;</p> <p>Odrzucenie przeszczepu lub opóźniona regeneracja granulocytów obojętnochłonnych: •250 mcg/m²/dzień przez 14 dni, podane dożylnie w trakcie 2 godzinowego wlewu;</p> <p>Pacjenci narażeni na działanie mielosupresyjne w wyniku choroby popromiennej – raz dziennie w podaniu podskórnym: •dorośli oraz dzieci > 40 kg m.c. – 7 mcg/kg; •dzieci od 15 do 40 kg m.c. – 10 mcg/kg; •dzieci poniżej 15 kg m.c. – 12 mcg/kg.</p>

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29.03.2018 r. (FDA).
Podmiot odpowiedzialny	Partner Therapeutics, Inc
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

Źródło: [Ulotka i pozwolenie FDA](#)

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Leukine.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Leukine był przedmiotem oceny Agencji w sierpniu 2020 roku we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP). Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ww. technologii lekowej, natomiast Prezes Agencji nie rekomendował finansowania produktu leczniczego Leukine w ww. wskazaniu. (SRP 58/2020; RPA 58/2020). Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące preparatu Leukine

Stanowisko Rady Przejrzystości/ Rekomendacja Prezesa	
Leukine	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.</p>	<p>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)</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2020 z dnia 3 września 2020 r.</p>	<p>Rekomendacja nr 58/2020 z dnia 3 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP).</p> <p>Wnioskowane wskazanie tj. autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label). Jednocześnie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Włączone do analizy klinicznej badania charakteryzowały się ograniczeniami, wobec tego wnioskowanie na ich podstawie jest utrudnione.</p>

Źródła: SRP 58/2020, RPA 2020

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 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

	prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dz. chorób płuc
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> • „ wysoka skuteczność leczenia rekombinowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów- GM-CSF (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) w formie nebulizacji wyrażająca się zmniejszeniem zmian śródmiąższowych płuc, poprawą parametrów czynnościowych, istotnym zwiększeniem tolerancji wysiłku lub ustąpieniem objawów choroby została potwierdzona wynikami badań klinicznych opublikowanych w czasopismach naukowych” • ”wysokie koszty leczenia”
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	„brak uzasadnienia dla takiego postępowania”
Inne uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • “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)- w załączeniu.” • “Wyniki badań czynnościowych i tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) pacjentki, (...) uzasadniająca skuteczność terapii preparatem Leukine - w załączeniu.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 18.01.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (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>).
- Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-i-wytyczne>)
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (<http://ptchp.org>)

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><u>Wytyczne dotyczą leczenia autoimmunologicznej proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) u dorosłych</u></p> <p><i>Leczenie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami</i></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.: podskórny lub wziewny rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) lub rytuksymab].</p> <p>Proponowane jest leczenie sekwencyjne pacjentów z chorobą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (na podstawie objawów i badań fizjologicznych): zaczynając od płukania całego płuca (ang. <i>whole lung lavage</i>, WLL).</p> <p>W przypadku pogorszenia objawów lub jeśli pacjent nie toleruje płukania płuc, należy rozpocząć leczenie za pomocą wziewnego GM-CSF (sargramostym).</p> <p>Jeśli odpowiedź na płukanie całych płuc i GM-CSF jest niewystarczająca lub wiąże się z nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi, można spróbować rytuksymab.</p> <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> <p>Rekombinowany GM-CSF - doświadczenie ze stosowaniem rekombinowanego GM-CSF (sargramostymu) podawanego przez inhalację lub wstrzyknięcie podskórne rośnie, chociaż nadal pozostaje wskazaniem off-label dla APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania. Wstępne badania sugerują, że odsetek osób odpowiadających na GM-CSF jest mniejszy niż w przypadku WLL. W związku z eksperymentalnym charakterem terapii GM-CSF, WLL jest stosowany jako terapia podstawowa, a GM-CSF jest zarezerwowany 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>Wziewny rekombinowany GM-CSF - rekombinowany GM-CSF podany za pomocą inhalacji nieznacznie poprawia czynność płuc i może ułatwiać usuwanie kompleksu GM-CSF-przeciwciała z płuc. Do podawania wziewnego rekombinowanego GM-CSF rozcieńcza się w 2 ml normalnej soli fizjologicznej i podaje przez nebulizator.</p> <p>Podskórny rekombinowany GM-CSF - odsetek odpowiedzi na podany podskórnie rekombinowany GM-CSF wynosi nieco mniej niż 50 procent. Spadające poziomy przeciwciał GM-CSF w surowicy wydają się korelować z pozytywną odpowiedzią na terapię GM-CSF. Działania niepożądane są łagodne i obejmują: gorączkę, zmęczenie, ból głowy i powikłania w miejscu wstrzyknięcia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wielu pacjentów z APAP nie wykazuje prawidłowej odpowiedzi hematologicznej na pozajelitowy GM-CSF. W celu uzyskania niewielkiego zwiększenia liczby białych krwinek mogą być wymagane bardzo duże dawki czynnika wzrostu.</p> <p>W leczeniu APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania w dokumencie UpToDate uwzględniono <u>rytuksymab</u> oraz <u>terapeutyczną wymianę osocza</u>, lecz nie przedstawiono żadnych rekomendacji. Omówiono jedynie w skrócie informacje o badaniach.</p> <p><u>W przypadku choroby opornej na leczenie</u> (APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania oraz po wdrożeniu leczenia z udziałem GM-CSF) nie jest znane optymalne leczenie. Wybór terapii eksperymentalnej (np.: rytuksymab, terapeutyczna wymiana osocza), udział w badaniu klinicznym lub przeszczep płuca, należy rozważyć dla każdego pacjenta indywidualnie.</p>
Skróty: APAP – autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych	

Zgodnie z rekomendacją UpToDate 2020 podstawową metodą leczenia autoimmunologicznej proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania jest zastosowanie **sargramostymu (rekombinowanego GM-CSF)**. W pierwszej kolejności należy go podać w postaci wziewnej. Brak rekomendacji dotyczących zastosowania innych wymienionych w dokumencie sposobów leczenia APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania. Rytuksymab, terapeutyczna wymiana osocza lub przeszczep płuca są przedstawione jako terapie eksperymentalne w przypadku gdy leczenie z udziałem GM-CSF okaże się nieskuteczne.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Leukine (sargramostym) we wskazaniu autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania 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 19.01.2021 r. z użyciem słów kluczowych „leukine” i „sargramostim” nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących przedmiotowej technologii medycznej.

8. Alternatywne technologie medyczne

Otrzymał zlecenie dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Leukine (sargramostym) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania.

Zdaniem eksperta prof. Batury-Gabryel (KK w dz. chorób płuc) terapią alternatywną jest: lek Molgradex (molgramostim) stosowany w krajach UE w ramach programu lekowego, ale niedostępny w Polsce. Wg prof. Batury-Gabryel lek Molgradex ma 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, terapeutyczna wymiana osocza lub przeszczep płuca.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020.116), aktualnie ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta terapią alternatywną może być molgramostym.

9. Wskazanie dowodów naukowych

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.01.2021 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
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) 	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> sargramostym 	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> dowolny 	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim lub polskim 	

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 1 badanie kliniczne: Tazawa 2019.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tazawa 2019</p> <p><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"> sargramostym (SARG) przyjmowany wziewnie w dawce 125 µg 2 razy dziennie przez 7 dni, co drugi tydzień, przez 24 tyg.; placebo (PLC); <p><u>Okres obserwacji:</u> 43 tyg.</p> <p>Pacjenci byli badani w trakcie włączania do badania, na początku 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>Zaślepienie obejmowało uczestników badania oraz personel medyczny;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z APAP włączeni na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród szefów oddziałów pulmonologicznych szpitali, z uwzględnieniem wyników testów laboratoryjnych na obecność przeciwciał anty GM-CSF; wiek 16-80 lat, lub młodszy w momencie rejestracji; potwierdzenie APAP na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> wyników CT (tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości) i biopsji, lub cytologicznych wyników płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, lub obydwu z nich; pozytywnego wyniku badań na obecność przeciwciał anty GM-CSF (>1.0 µg/ml) i poziomu ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego (PaO₂: ≥50 mmHg i <70 mmHg po 5 minutach w pozycji leżącej, oddychając powietrzem z otoczenia lub <75 mmHg oraz współwystępowania jednego z następujących objawów: kaszel, wydzielanie płwociny lub duszność wysiłkowa). <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> objawy (kaszel, wydzielanie płwociny lub duszność wysiłkowa); wynik zmodyfikowanej skali oceny duszności (0-4, wyższy wynik wskazuje na gorszy stan oddechowy); pojemność życiowa płuc; pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco); PaO₂ w trakcie oddychania powietrzem atmosferycznym; dystans pokonany w trakcie 6 minutowego spaceru; wyniki CT wysokiej rozdzielczości; poziomy: <ul style="list-style-type: none"> mucyno-podobnej glikoproteiny (KL-6);

<p>W ramach badania przeprowadzono jedno i wieloczynnikowe analizy związku między charakterystyką wejściową pacjentów a zmianą gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego (w ramach analizy wcześniej określonych podgrup);</p> <p>Ocenę punktów końcowych (PK) przeprowadzono dla populacji ITT;</p> <p>Pacjentów włączano do badania między wrześniem a grudniem 2016 r.;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • płukanie płuc w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • poprzednia terapia GM-CSF lub inna terapia cytokinowa; • obecna lub planowana ciąża • ciężka postać PAP ($\text{PaO}_2 > 50$ mm Hg) <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 64 włączono do badań (63 ukończyło badanie): - 33 SARG; - 31 PLC (1 wycofał się z badania); 	<ul style="list-style-type: none"> - antygenu rakowo-płodowego (CEA); - surfaktantowego białka D; - surfaktantowego białka A; - białka C-reaktywnego o wysokiej czułości; - białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1); - autoprzeciwciał przeciwko GM-CSF; • wynik kwestionariusza oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD), 0-40, wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia pacjenta; • bezpieczeństwo; 	
<p>Skróty: APAP – autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych; SARG - sargramostym ; PLC – placebo</p>			

9.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.1.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

Badanie Tazawa 2019

Skuteczność kliniczna

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

- SARG: $-4.50 (\pm 9.03)$ mm Hg;

vs.

- PLC: $0.17 (\pm 10.50)$ mm Hg;

$p = 0,02$.

Różnica ta była spowodowana głównie przez wyższy poziom zmiany ciśnienia parcjalego tlenu tętniczego (PaO_2):

- 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	0.07 (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	-36,08 (-61,58; -6,99)

Funkcje płuc					
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	6,87 (0,62; 13,05)
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)
Markery biochemiczne					
KL-6 (U/ml)	4065±3832	8175±11806	-1199±3098	4,70±9154	-0,13 (-0,25; -0,01)
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	-58,45 (-97,49; -17,51)
autoprzeciwiiał przeciwko GM-CSF (μg/ml)	75,35±68,01	51,95±47,90	8,58±24,94	-4,88±10,36	10,75 (1,70; 17,05)
Skróty: CEA - antygen rakowo-płodowy; COPD - przewlekła obturacyjna choroba płuc; CT – tomografia komputerowa; DLco - pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; GM-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); KL-6 - mucyno-podobna glikoproteina; MCP-1- białko chemotaktyczne monocytów 1					

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 autoprzeciwiiał 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: zaciem, nasilenie objawów APAP i obwodową neuropatię.

9.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronach URPL, GIS i EMA przeprowadzono przeszukiwanie w dniu 22.01.2021 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 dożyłnej drogi podania.

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 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 przeciwwskazań do jego zastosowania.

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

We włączonym badaniu klinicznym brała udział niewielka liczba pacjentów.

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 koszt jednego opakowania (5 fiolek) produktu leczniczego Leukine wynosi 5 297,74 zł. Dodatkowo, z treści pisma zlecającego wynika, że w analizowanym wskazaniu, w ramach importu docelowego nie sprowadzono innych produktów leczniczych. W piśmie nie wskazano również wielkości populacji, zawarto jedynie informację „brak populacji”.

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

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

Z opinii prof. Batury-Gabryel (KK w dz. chorób płuc) wynika, że „Leukine stosowany jest w dawce 250 µg dwa razy dziennie co drugi tydzień, przez okres co najmniej 24 tygodni. W przypadku nie uzyskania 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, który jest zbieżny z odnalezionym badaniem klinicznym Tazawa 2019.

Szczegóły dotyczące kosztów leczenia lekiem Leukine przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Koszt leczenia produktem Leukine na 1 pacjenta.

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Koszt za opakowanie produktu	Dawkowanie	Liczba opakowań dla 24 tyg. terapii	Koszt za 24-tyg terapię
Leukine, 5 fiolek á 250 mcg	5 297,74 zł	250 µg dwa razy dziennie co drugi tydzień, przez okres co najmniej 24 tygodni	5	26 488,70 zł

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

Jako możliwą terapię alternatywną przyjęto lek Molgradex (molgramostym). Jednakże oszacowanie kosztów dla tego produktu leczniczego było niemożliwe z uwagi na brak jakichkolwiek danych.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 15.12.2020 r., znak PLD.45340.1707.2020.8.AD (data wpływu do AOTMiT: 15.12.2020 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 2020 r., poz. 1398 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 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności 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 przeciwwskazań do jego zastosowania, 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 koszt jednego opakowania (5 fiołek) produktu leczniczego Leukine wynosi 5 297,74 zł. Dodatkowo, z treści pisma zlecającego wynika, że w analizowanym wskazaniu, w ramach importu docelowego nie sprowadzono innych produktów leczniczych.

Problem zdrowotny

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.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

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

Zdaniem eksperta prof. Batury-Gabryel (KK w dz. chorób płuc) terapią alternatywną jest: lek Molgradex (molgramostim) stosowany w krajach UE w ramach programu lekowego, ale niedostępny w Polsce. Wg prof. Batury-Gabryel lek Molgradex ma podobną skuteczność jak oceniana technologia medyczna.

Podstawową metodą leczenia autoimmunologicznej proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania jest zastosowanie sargramostymu (rekombinowanego GM-CSF). W pierwszej kolejności należy go podać w postaci wziewnej. Brak rekomendacji dotyczących zastosowania innych wymienionych w dokumencie sposobów leczenia APAP po nieskutecznym płukaniu płuc (WLL) lub przeciwwskazań do jego zastosowania. Rytuksymab, terapeutyczna wymiana osocza lub przeszczep płuca są przedstawione jako terapie eksperymentalne w przypadku gdy leczenie z udziałem GM-CSF okaże się nieskuteczne. Nie należy u pacjentów z APAP stosować glukokortykosteroidów.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta terapią alternatywną może być molgramostym.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono 1 badanie kliniczne: Tazawa 2019.

W badaniu RCT Tazawa 2019 wykazano IS przewagę SARG względem PLC dla pierwszorzędnego 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, 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: zaciemnienie, nasilenie objawów APAP i obwodową neuropatię.

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 dożyłnej drogi podania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Z opinii prof. Batury-Gabryel (KK w dz. chorób płuc) wynika, że „Leukine stosowany jest w dawce 250 µg dwa razy dziennie co drugi tydzień, przez okres co najmniej 24 tygodni. W przypadku nie uzyskania 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, który jest zbieżny z odnalezionym badaniem klinicznym Tazawa 2019.

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

Jako możliwą terapię alternatywną przyjęto lek Molgradex (molgramostym). Jednakże oszacowanie kosztów dla tego produktu leczniczego było niemożliwe z uwagi na brak jakichkolwiek danych.

Opinie ekspertów

Zdaniem prof. Batury-Gabryel (KK w dz. chorób płuc) grupą pacjentów, która mogła by bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii medycznej są chorzy „na autoimmunologiczną proteinozę pęcherzyków płucnych (APAP) po nieskutecznym lub powikłanym płukaniu płuc (WLL) oraz przeciwwskazaniach do jego zastosowania.”

Ponadto, wg prof. Batury Gabryel „należy rozważyć odstępianie od stosowania rekombinowanego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów- GM-CSF w przypadku skutecznego leczenia za pomocą WLL wg obowiązujących standardów.”

12. Źródła

Badania pierwotne

Tazawa 2019 Tazawa R, Ueda T, Abe M, Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis, N Engl J Med 2019; 381:923-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1816216

Rekomendacje kliniczne

UpToDate 2020 Chan E. D. Et al. Treatment and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis in adults. Jun 2020 https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-pulmonary-alveolar-proteinosis-in-adults?search=Pulmonary%20alveolar%20proteinosis%20sargramostim&source=search_result&selectedTitle=1~59&usage_type=default&display_rank=1 (data dostępu: 18.01.2021 r.)

Pozostałe publikacje

Ulotka FDA Leukine https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s5240lbl.pdf (data dostępu: 15.01.2021 r.)

Raport OT.4311.11.2020 Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. NR OT.4311.11.2020, Warszawa 12.08.2020r.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/153/RPT/153_OT.4311.11.2020_Leukine_BIP.pdf (data dostępu: 25.01.2021 r.)

RPA 58/2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/153/SRP/U_33_252_17082020_s_58_Leukine.pdf, (data dostępu: 15.01.2021 r.)

SRP 58/2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/153/REK/2020%2009%2003%20Rekomendacja%20r%2058_2020%20Leukine.pdf, (data dostępu: 15.01.2021 r.)

Szczekliak 2018 Opracowanie zbiorowe. Interna Szczeklika 2018. Wyd. 10. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2018: 779-780

FDA, pozwolenie [FDA approves Leukine for Acute Radiation Syndrome | Blood supply model could help nation prepare for emergencies. https://www.fda.gov/media/112441/download](https://www.fda.gov/media/112441/download) (data dostępu: 10.01.2021 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.01.2021 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	#6 AND #7	8
#7	#3 OR #4 OR #5	2117
#6	#1 OR #2	241
#5	Pulmon*[Title/Abstract]) AND Proteinosis*[Title/Abstract] AND Alveol*[Title/Abstract]	1711
#4	"Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Mesh]	1655
#3	"Pulmonary Alveolar Proteinosis"[Title/Abstract]	1516
#2	"Sargramostim" [Supplementary Concept]	137
#1	Prokine[Title/Abstract] OR Leukine[Title/Abstract] OR Sargramost*[Title/Abstract] OR "bi61.012" [Title/Abstract] OR "bi 61.012" [Title/Abstract]	202

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.01.2021 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sargramostim/	260
2	"bi61.012".ab,kw,ti.	0
3	"bi 61.012".ab,kw,ti.	1
4	"sargramost*".ab,kw,ti.	278
5	Leukine ab,kw,ti.	78
6	Prokine ab,kw,ti.	7
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	515
8	exp lung alveolus proteinosis/	2944
9	"alveol*" ab,kw,ti.	136116
10	"proteinosis*" ab,kw,ti.	3147
11	9 and 10	2662
12	8 or 11	3260
13	7 and 12	24

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.01.2021 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"bi61.012".ab,kw,ti OR "bi 61.012".ab,kw,ti OR "sargramost*".ab,kw,ti. OR Leukine ab,kw,ti OR Prokine ab,kw,ti	221
#2	MESH descriptor [Pulmonary Alveolar Proteinosis] explode all trees	12
#3	(Pulmo* AND Proteinosis* AND Alveola*) ab,kw,ti.	42
#4	("Pulmonary Alveolar Proteinosis") ab,kw,ti.	39
#5	#2 OR #3 OR #4	42
#6	#1 AND #5	8

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

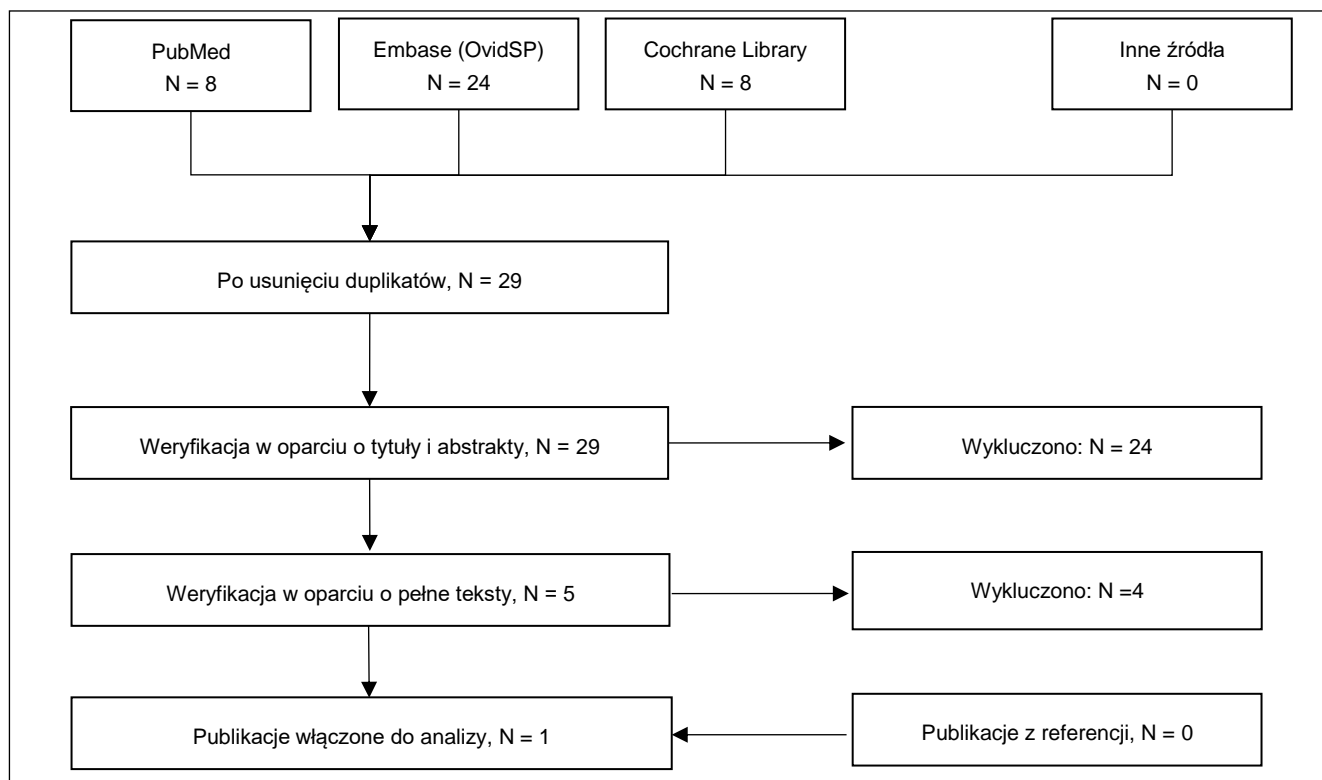


Tabela 10. Lista publikacji wykluczonych

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Antoniou SA, Rajnoveanu R, Grigore M, Antohe I. Pharmacotherapy options in pulmonary alveolar proteinosis. Expert Opin Pharmacother. 2020 Aug;21(11):1359-1366. doi: 10.1080/14656566.2020.1757650. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32511020.	Brak wyników dla ocenianej interwencji oraz wskazania, praca pogładowa
Campo I, Mariani F, Paracchini E, Kadija Z, Zorzetto M, Tinelli C, Rodi G, Meloni F, Griese M, Trapnell B, Scheuch G, Muellinger B, Luisetti M. 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.congress2016.PA3870	Brak wyników dla ocenianego wskazania (niewłaściwa populacja)
Jouneau S, Ménard C, Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. Respirology. 2020 Aug;25(8):816-826. doi: 10.1111/resp.13831. Epub 2020 May 3. PMID: 32363736, DOI: 10.1111/resp.13831	Brak wyników dla ocenianej interwencji oraz wskazania, praca pogładowa
Mariani F, Campo I, Kadija Z, Paracchini E, Piloni D, Pe I, Luisetti M Interim Data Analysis Of A Controlled Trial Of Whole Lung Lavage Followed By Inhaled Sargramostin In Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2020;201:A5795, https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A5795	Brak wyników dla ocenianego wskazania (niewłaściwa populacja)