

Opinia nr 151/2020

z dnia 9 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS SLD RS – ang. myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia with ring sideroblasts) (ICD10: D46.1) z niskim ryzykiem, zależnych od przetoczeń KKCZ, u których stosowano darbopoetynę w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) oraz nie kwalifikują się do leczenia lenalidomidem w programie lekowym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie III fazy MEDALIST (Fenaux 2020), porównujące luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim.

Efekt leczenia na korzyść LUS w stosunku do PLC zaobserwowano dla większości punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek (RBC – TI – ang. *red blood cell transfusion independence*)

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie.

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 informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu leczenia darbepoetyną alfą w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważyć inne opcje terapeutyczne.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (brak kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia lenalidomidem) 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, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z zespołem mielodysplastycznym w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS SLD RS – ang. *myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia with ring sideroblasts*). Według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS – *International Prognostic Scoring System*) ryzyko w omawianej populacji zostało ocenione jako niskie. Wnioskowana pacjenci są w pełni zależni od przetoczeń Koncentratu Kriwek Czerwonych (KKCZ), u których stosowano darbepoetynę w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) oraz nie kwalifikują się do leczenia lenalidomidem w programie lekowym.

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.

Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: azacytydynę, decytabinę oraz lenalidomid.

Azacytydyna oraz lenalidomid są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Lenalidomid finansowy jest w aktualnie u pacjentów w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q. W zleceniu nie odniesiono się do obecności mutacji, mając na względzie, zapisy ustawy o świadczeniach, gdzie zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia lenalidomidem. Zgodnie z ChPL Revlimid, warunek posiadania delecji 5q jest również elementem wskazania rejestracyjnego.

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

FDA zarejestrowało co prawda decytabinę (lek Dacogen) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ale u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem, tj. w populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania z referencji odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020, NCCN 2020) dotyczące skuteczności decytabiny również obejmują inną populację pacjentów niż wnioskowana (tj. z pośrednim i wysokim ryzykiem).

Wytyczne NCCN 2020 wskazują, że po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny 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.

Mając powyższe na względzie brak jest technologii alternatywnych.

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- β (TGF- β). Luspatercept tłumy 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 β -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 (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia;

- 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 (≥ 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 odśledzone na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przerwali 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 informacji dotyczącej 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 ≥ 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 ≥ 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. Z powodu zdarzeń niepożądanych w pełnym okresie obserwacji zmarło 5 pacjentów (3%) otrzymujących LUS i 4 pacjentów (5%) otrzymujących PLC.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych: w dowolnym stopniu ciężkości:

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

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Reblozyl do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych 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 jest oceniany w zarejestrowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt iż brak badań dla wnioskowanej populacji jest randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii wynosi: XXXXXXXXXX

Ograniczenia

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania luspaterceptu, gdyż jest ono 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.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne kliniczne Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: azacytydynę, decytabinę lub lenalidomid.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 wskazują, że po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny 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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2998.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania

ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) oraz raportu nr: OT.422.139.2020. pt. Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/