

## Rekomendacja nr 70/2022

z dnia 16 sierpnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Rezurock (belumosudil)**

**we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego pod warunkiem, że inne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane lub są przeciwwskazane.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Badania włączone do analizy klinicznej wskazują na korzyści ze stosowania belumosudilu, m.in. w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR). W badaniu Cutler 2021 osiągnięto wartość ORR, w zależności od dawki dobowej leku, na poziomie 74% (1x200 mg) i 77% (2x200 mg). W badaniu Jagasia 2021 ORR w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 2$  linie uprzedniego leczenia, wyniósł: 67% (1x200 mg), 63% (2x200 mg) oraz 67% (1x400 mg). Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie trwał od 38 tygodni (Jagasia 2021) do 54 tygodni (Cutler 2021).

Ponadto zaobserwowano również wpływ na przeżycie całkowite pacjentów, poprawę jakości życia, zmniejszenie dawki kortykosteroidów i dobrą tolerancję leku. W badaniu Cutler 2021 wskaźnik 2-letniego przeżycia pacjentów wynosił 89%.

Klinicznie znaczącą poprawę wyniku w skali objawowej LSS (Lee Symptom Scale), którą definiowano jako zmniejszenie sumarycznego wyniku o co najmniej 7 punktów, zaobserwowano u 44%-62% pacjentów w zależności od badania.

W badaniu Cutler 2021 belumosudil był dobrze tolerowany przez pacjentów poddanych wcześniejszej intensywnej terapii. Lek wykazał skuteczność u pacjentów z steroidooporną cGVHD (odpowiedź uzyskano we wszystkich narządach) oraz u pacjentów po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem lub ruksolitynibem. Pacjenci przyjmujący uprzednio ibrutynib stanowili 34% (n = 45), a ruksolitynib 29% (n=38) uczestników badania.

U znacznej części pacjentów włączonych do badań wskazaniem do przeszczepu była ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) lub ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*). Pacjenci ci stanowili odpowiednio 37 % i 15% pacjentów z badania Jagasia 2021 (n=54) oraz 40% i 14% pacjentów z badania Cutler 2021 (n=132).

Jednocześnie badania miały otwarty charakter, a wszyscy uczestnicy otrzymywali belumosudil w różnych schematach dawkowania, co uniemożliwia bezpośrednie porównanie leku z innymi terapiami.

W badaniu Schueller 2022 nie zidentyfikowano ryzyka w zakresie bezpieczeństwa lub braku tolerancji belumosudilu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami (itakonazol, ryfampicyna, omeprazol, rabeprazol).

Belumosudil został wymieniony w wytycznych dla pacjentów NCCN 2021 i LLS 2022 jako opcjonalna terapia systemowa u pacjentów z cięższymi objawami lub przewlekłą GVHD z zajęciem wielonarządowym po niepowodzeniu leczenia ogólnoustrojowego.

U pacjentów z przewlekłą GVHD można by więc zastosować w pierwszej kolejności terapie dostępne w Polsce (m.in. sterydy, takrolimus, mykofenolan mofetylu, fotoferezę pozaustrojową), a następnie w przypadku ich niepowodzenia lub ze względu na przeciwwskazania czy stan zdrowia pacjenta rozważyć możliwość zastosowania leku Rezurock.

Należy mieć na uwadze, że GVHD jest ciężką chorobą, która może prowadzić do zgonu. Wytyczne nie określają konkretnych terapii w kolejnych liniach leczenia cGVHD, a jedynie wymieniają leki możliwe do zastosowania. Postępowanie w GVHD oraz długość terapii zależy od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie.

Zgodnie z opinią eksperta, lek byłby stosowany u ok. 2 osób z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD), po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego. Oszacowany roczny koszt leczenia belumosudilem tych pacjentów wyniósłby ok. 1 526 806 zł.

Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne w przypadku niepowodzenia zastosowanych dotychczas terapii pod warunkiem, że inne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane lub są przeciwwskazane.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Rezurock (belumosudil), tabletki 200 mg,

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego, 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. *graft versus host disease*, ICD-10: D89.81; T86.0 – odrzut szpiku kostnego) jest zaburzeniem ogólnoustrojowym, mogącym stanowić zagrożenie życia. GVHD jest częstym powikłaniem po przeszczepie komórek macierzystych z krwi lub szpiku kostnego, w celu leczenia niektórych nowotworów krwi lub szpiku kostnego.

GVHD klasyfikuje się na podstawie czasu wystąpienia od przeszczepu na ostrą i przewlekłą oraz napodklasy na podstawie objawów klinicznych:

- ostra klasyczna GVHD (aGVHD, ang. *acute graft versus host disease*): występuje w ciągu 100 dni od przeszczepu z klasycznymi klinicznymi cechami ostrej GVHD,
- trwała, nawracająca lub późna ostra GVHD: objawia się klasyczną ostrą GVHD, ale po 100 dniach od przeszczepu,
- klasyczna przewlekła GVHD (cGVHD, ang. *chronic graft versus host disease*): występuje po 100 dniach od przeszczepu z klasycznymi cechami klinicznymi przewlekłej GVHD,
- zespół nakładania: może wystąpić w dowolnym czasie po przeszczepie z cechami zarówno ostrej, jak i przewlekłej GVHD.

Czynnikami ryzyka wystąpienia cGVHD u dorosłych i dzieci są: niespokrewniony i/lub niedopasowany dawca, komórki macierzyste krwi obwodowej jako źródło dawcy, starszy wiek dawcy, dawca płci żeńskiej dla biorcy płci męskiej oraz stosowanie napromieniania całego ciała. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym jest historia i ciężkość ostrej GVHD.

Częstość występowania przewlekłej GVHD może sięgać nawet 50-80% po przeszczepie allo-HCT. GVHD jest uważana za jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności po przeszczepie komórek krwiotwórczych – śmiertelność może sięgać nawet 10-25% (Justiz Vaillant 2022, Wolff 2019, Grube 2016).

Częstość występowania cGVHD jest niższa u dzieci (20–40%), wzrasta wraz z wiekiem do 60%. Odsetek wystąpienia cGVHD u dorosłych biorców przeszczepów allogenicznych waha się od 30% do 40% i od 5% do 6% w przypadku rozległej cGVHD, którzy będą wymagać drugiej lub kolejnych linii leczenia. Dane ze Stanów Zjednoczonych, wskazują, że w ciągu 3 lat od poddania się allogenicznemu przeszczepowi HCT u 42% pacjentów rozwinęła się cGVHD; 66% pacjentów z cGVHD miało wcześniej rozpoznaną ostrą GVHD. Większość pacjentów z cGVHD otrzymała co najmniej jedną terapię systemową; 71% i 47% pacjentów z cGVHD uległo progresji i wymagało odpowiednio drugiej i trzeciej linii leczenia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje na brak standardowej terapii w II linii leczenia przewlekłej GVHD. W przypadku odpornej na leczenie steroidami cGVHD jako możliwe do zastosowania leki systemowe w połączeniu z kortykosteroidami wymienia się: inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna), fotoferezę pozaustrojową (ECP), ibrutynib, imatynib, inhibitory mTOR (np. sirolimus), mykofenolan mofetylu, pentostatyna oraz rytuksymab. W leczeniu III linii wskazuje się na możliwość zastosowania mykofenolan mofetylu, metotreksatu oraz pulsów kortykosteroidów.

Ekspert kliniczny wskazał, że stosowane w Polsce schematy leczenia ogólnoustrojowego obejmują:

- w pierwszej linii przewlekłej GHVD: steroidoterapię (skuteczność tej terapii to ok. 50-60%),
- w kolejnych liniach leczenia: nie ma ustalonej terapii drugiej linii; stosuje się więc: takrolimus, mykofenolan mofetylu, fotoferezę pozaustrojową, przeciwciała monoklonalne, leczenie miejscowe i objawowe; w ostatnim okresie stosowano również ruksolitinib.

Ekspert wymienił sterydy, takrolimus, mykofenolan mofetylu oraz fotoferezę pozaustrojową jako technologie opcjonalne stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Belumosudil jest inhibitorem kinazy Rho (ROCK) z istotnie większą selektywnością dla ROCK2 w porównaniu z ROCK1. Pomaga rozwiązać problem dysregulacji immunologicznej poprzez

przesunięcie równowagi pomiędzy komórkami Th17 a komórkami T-regulatorowymi, tłumiąc w ten sposób kaskadę zapalną.

Rezurock jest zarejestrowany przez FDA (Amerykańska Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- Jagasia 2021 – otwarte badanie kliniczne KD025-208 fazy 2a bez randomizacji, w którym oceniano bezpieczeństwo, tolerancję i aktywność belumosudilu (w dawce: 200 mg 1x dziennie, 200 mg 2x dziennie oraz 400 mg 1x dziennie) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD), którzy otrzymali od 1 do 3 uprzednich linii leczenia. Większość pacjentów z każdej grupy badanej otrzymało wcześniej co najmniej 2 linie leczenia. Okres obserwacji: mediana follow-up: 29 mies. (BLM200mg x1: 36 mies., BLM200mg x2: 32 mies., BLM400mg x1: 24 mies.). Liczba pacjentów: 54 (N<sub>BLM 200mg x1</sub>=17 pacjentów, N<sub>BLM200mg x2</sub>=16 pacjentów, N<sub>BLM400mg x1</sub>=21 pacjentów).
- Cutler 2021 – otwarte badanie kliniczne ROCKstar (KD025-213) fazy 2 z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belumosudilu (w dawce 200 mg 1xdziennie oraz 200 mg 2xdziennie) u pacjentów  $\geq 12$  r.ż. z cGVHD, którzy otrzymali od 2 do 5 uprzednich linii leczenia systemowego. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 10 miesięcy (zakres 0,4-22,0), a mediana okresu obserwacji: 14 miesięcy (zakres 1-22). Liczba pacjentów: 132 (N<sub>BLM 200mg x1</sub>=66 pacjentów, N<sub>BLM200mg x2</sub>=66 pacjentów)
- Schueller 2022 – badanie 1 fazy, oceniające farmakokinetykę i bezpieczeństwo wynikające ze stosowania belumosudilu z inhibitorem CYP3A4 (itakonazol) i induktorem CYP3A4 (ryfampicyna) oraz inhibitorami pompy protonowej (rabeprazol, omeprazol), opisujące ewentualne interakcje lekowe.

### *Skuteczność*

#### Jagasia 2021

Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) w 12 mies. i 24 mies. wyniosło odpowiednio 91% (79; 96) oraz 82% (69; 90).

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 65% (51; 77) łącznie oraz odpowiednio w odniesieniu do poszczególnych grup, które otrzymały  $\geq 2$  linii wcześniejszego leczenia:

- 67% (38; 88) w grupie BLM200mg x1;

- 63% (25; 92) w grupie BLM200mg x2;
- 67% (35; 90) w grupie BLM400mg x1.

Wszystkie odpowiedzi na poziomie pacjenta stanowią odpowiedzi częściowe (PR, ang. *partial response*), jednak analiza wskaźnika odpowiedzi wg klasyfikacji narządów wykazała, że odpowiedź całkowitą (CR, ang. *complete response*) osiągnięto we wszystkich narządach dotkniętych chorobą, z wyjątkiem płuc, gdzie PR stanowiło najlepszą odpowiedź.

Odpowiedzi na leczenie na ogół uzyskiwano szybko, przy czym >75% wszystkich odpowiedzi osiągnięto do pierwszej oceny odpowiedzi, którą przeprowadzano w 8. tygodniu terapii.

Mediana czasu trwania odpowiedzi ogółem wyniosła 35 tyg., natomiast u pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 2$  wcześniejszych linii leczenia wyniosła 38 tyg.

Mediana czasu do następnego leczenia wyniosła 14 mies., a wśród kolejnych terapii systemowych cGVHD stosowano: takrolimus, sirolimus, ibrutynib, ruksolitynib, fotoferezę pozaustrojową i mykofenolan mofetylu.

Wskaźnik przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. *failure-free survival*) wynosił 76% (95% CI: 62; 85) i 47 (95% CI: 33; 60), 33% (95% CI: 21, 46) odpowiednio po 6, 12 i 24 miesiącach.

Przyczyny niepowodzenia leczenia obejmowały: nową terapię systemową (27 pacjentów), nawrót choroby podstawowej (7 pacjentów), zgon (2 pacjentów).

Klinicznie znaczącą poprawę wyniku w skali LSS (Lee Symptom Scale, skala do pomiaru objawów związanych z cGVHD), zdefiniowaną jako zmniejszenie o  $\geq 7$  punktów sumarycznego wyniku, podczas leczenia belumosudilem zaobserwowano u 50% pacjentów. 35% wszystkich pacjentów (37% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie i 32% pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie) odnotowało klinicznie znaczącą poprawę wyniku w skali LSS w kolejnych ocenach.

Podczas leczenia belumosudilem, 67% pacjentów zmniejszyło dawkę kortykosteroidów, natomiast 19% pacjentów całkowicie przerwało leczenie kortykosteroidami. Średnia dawka kortykosteroidów została zmniejszona o 45%.

#### Cutler 2021

W 24 mies. przeżycie całkowite wyniosło 89% (82-93).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*) wyniósł:

- 74% (62-84) w grupie BLM200mg x1,
- 77% (65-87) w grupie BLM200mg x2.

Skuteczność belumosudilu utrzymywała się niezależnie od wcześniejszej terapii ibrutynibem (n=46) lub ruksolitynibem (n=38).

ORR dla podgrupy, u której wcześniej zastosowano:

- ruksolitynib, wyniósł 68% (51-83),
- ibrutynib wyniósł 74% (59-86).

ORR, w tym CR, wg klasyfikacji narządów wyniósł:

- 37% w skórze,
- 42% w oczach,
- 55% w jamie ustnej,
- 39% w wątrobie,
- 26% w płucach,

- 71% w stawach/powięziach,
- 52% w górnym odcinku przewodu pokarmowego,
- 69% w dolnym odcinku przewodu pokarmowego,
- 45% w przełyku.

Odpowiedzi na leczenie uzyskiwano w krótkim czasie, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 5 tygodni (zakres: 4-66), 91% odpowiedzi wystąpiło w ciągu 6 miesięcy leczenia, a pozostałe 9% zaobserwowano po 6 do 12 miesiącach leczenia. 59% respondentów utrzymywało odpowiedzi przez  $\geq 20$  tygodni.

Mediana czasu trwania odpowiedzi ogółem wyniosła 54 tygodnie.

Całkowity wskaźnik FFS wyniósł:

- po 6 miesiącach 75% (66-81),
- po 12 miesiącach 56% (47-64).

Klinicznie istotną poprawę (zmniejszenie o  $\geq 7$  punktów od wartości wyjściowych) w 7-dniowym sumarycznym wyniku LSS po zastosowaniu BLM 200 mg x1 i BLM 200 mg x2 zaobserwowano odpowiednio u 59% i 62% pacjentów. Poprawę tę zaobserwowano odpowiednio u 69% i 71% pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ramionach BLM 200 mg x1 i BLM 200 mg x2, a także u 29% i 33% pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

Podczas leczenia belumosudilem 65% badanych zmniejszyło dawkę kortykosteroidów. Średnia dawka kortykosteroidów została zmniejszona o 45%. U osób odpowiadających na leczenie średnia redukcja dawki wyniosła 54%. 21% badanych przerwało terapię kortykosteroidami. Ponadto 22% z tych osób z powodzeniem przerwało terapię inhibitorem kalcyneuryny, a odpowiednio 20% i 21% odstawiło syrolimus i mykofenolan mofetylu.

### *Bezpieczeństwo*

#### Jagasia 2021

Leczenie belumosudilem przerwano u 3 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem (biegunka, ból głowy, zmęczenie).

W grupie dawki 400 mg doszło do 4 zgonów w trakcie badania (nawrót białaczki, zapalenie płuc, zatrzymanie akcji serca, progresja cGVHD), przy czym żaden ze zgonów nie uznano za związany z leczeniem belumosudilem.

Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) zgłoszone u co najmniej 20% pacjentów obejmowały:

- zakażenie górnych dróg oddechowych (46%),
- biegunka (33%),
- zmęczenie (33%),
- nudności (33%),
- zwiększenie aktywności testów wątrobowych (33%),
- duszność (30%),
- ból głowy (24%),
- obrzęki obwodowe (24%),
- kaszel (22%),
- nadciśnienie (20%).

U 61% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, najczęściej:

- duszność (13%),
- podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (7%),
- hiperglikemia (7%),
- hipoksja (7%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 43% pacjentów i obejmowały one: duszność (7%), infekcję płuc (6%), hipoksję (4%), chorobę grypopodobną (4%).

Cytopenie  $\geq 3$  stopnia odnotowano u dwóch pacjentów (4%). Wystąpiły one przy nawrocie pierwotnej choroby nowotworowej.

Nie odnotowano przypadków zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub jego reaktywacji podczas stosowania belumosudilu.

Zmniejszenie dawki belumosudilu było możliwe u 9% pacjentów, a mediana czasu trwania zmniejszenia dawki wynosiła 97 dni (zakres: 21-859 dni). Przerwanie dawki leku wystąpiło u 41% pacjentów, a mediana czasu trwania przerwy wynosiła 10 dni (zakres: 2-39 dni).

#### Cutler 2021

14 uczestników zmarło w trakcie badania:

- 2 z powodu niewydolności wielonarządowej i infekcji prawdopodobnie związanej z belumosudilem,
- 2 z powodu zatrzymania akcji serca,
- 2 z powodu niewydolności oddechowej,
- 1 z powodu odmy opłucnowej w wyniku biopsji płuc,
- 1 z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej,
- 6 podczas długoterminowej obserwacji (>28 dni od ostatniej dawki).

Niedokrwistość stopnia  $\geq 3$  wystąpiła u 3% uczestników, neutropenia u 2% uczestników i trombocytopenię zgłoszono u 2% uczestników. Wystąpił 1 przypadek wirerii Epsteina-Barr, który wymagał leczenia i 1 przypadek reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV), oba przypadki nie były związane z leczeniem belumosudilem.

U 38% uczestników wystąpiło 21 ciężkich zdarzeń niepożądanych, a najczęstszym było zapalenie płuc (7%).

Najczęstszymi (25%) AE stopnia 3 lub 4 były:

- zapalenie płuc (8%),
- nadciśnienie (6%),
- hiperglikemia (5%).

24% uczestników miało podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (LFT, ang. *liver function tests*). Najczęściej występującym AE związanym z wątrobą było zwiększenie GGT (12%).

W początkowych testach wątrobowych:

- 5% uczestników miało podwyższoną GGT,
- 5% uczestników miało podwyższoną AST,
- 3% uczestników miało podwyższoną ALT,

- 1% badanych miało podwyższoną bilirubinę.

Spośród 83 uczestników, którzy przerwali leczenie:

- 28 (21%) przerwało je z powodu ogólnych działań niepożądanych,
- 16 (12%) przerwało leczenie z powodu możliwych działań niepożądanych związanych z lekiem,
- 5 (4%) przerwało leczenie z powodu postępu choroby podstawowej choroby nowotworowej,
- 21 (16%) przerwało leczenie z powodu progresji cGVHD.

#### Schueller 2022

W trakcie badania nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania się pacjenta z badania.

Wystąpiły 33 przypadki zdarzeń niepożądanych (dla belumosudilu podawanego osobno 8 przypadków, belumosudil + itrakonazol 16 przypadków, belumosudil + ryfampicyna 9 przypadków). Większość AE miało nasilenie łagodnym. Trzy AE o łagodnym nasileniu zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem belumosudilem: wzdęcie brzucha, uderzenia gorąca i zmęczenie.

Jednym z ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) było pęknięcie kostki, zgłoszone 11 dni po podaniu belumosudilu i itrakonazolu, zostało zakwalifikowane jako SAE niezwiązane z leczeniem.

Najczęściej zgłaszanymi AE były związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (3 osoby po podaniu samego belumosudilu i 5 osób po podaniu belumosudilu i itrakonazolu). Nie stwierdzono klinicznie istotnych wyników badań laboratoryjnych z wyjątkiem 1 umiarkowanego zdarzenia niepożądanego - neutropenii (często występuje u zdrowych osób pochodzenia afrykańskiego).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

##### FDA Label / FDA Multi-discipline Review

Działaniami niepożądanymi, które spowodowały trwałą dyskontynuację belumosudilu u >3% pacjentów były nudności (4%). Natomiast działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania leków u co najmniej 2% pacjentów stanowiły: infekcje (11%), biegunka (4%) oraz astenia, duszności, krwotok, niedociśnienie, nieprawidłowa czynność wątroby, nudności, gorączka, obrzęk i niewydolność nerek (po 2%).

W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizmu działania leku wskazuje się, że Rezurock może powodować uszkodzenie płodu, w przypadku gdy jest podawany kobietom w ciąży.

Jednoczesne podawanie leku Rezurock z silnymi induktorami CYP3A lub inhibitorami pompy protonowej zmniejsza ekspozycję na belumosudil, co może zmniejszać jego skuteczność. Należy zwiększyć dawkę produktu Rezurock, gdy jest podawany jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A lub inhibitorami pompy protonowej.

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierających, oraz badań skuteczności praktycznej odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania belumosudilu w analizowanej populacji.
- Badania Jagasia 2021 – KD025-208 i Cutler 2021 – KD025-213 są badaniami otwartymi we wczesnej fazie (2a i 2). Tylko w badaniu Cutler 2021 zastosowano randomizację.



- Brak grupy kontrolnej - wszyscy pacjenci otrzymywali belumosudil w różnych schematach dawkowania. Dlatego też nie jest możliwe bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa belumosudilu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.
- Badania obejmowały stosunkowo krótki okres obserwacji (Cutler 2021 – mediana 14 miesięcy, Jagasia 2021 – mediana follow-up 29 mies.).
- Liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Zgodnie z dawkowaniem zarejestrowanym przez FDA (200 mg doustnie raz dziennie) przyjęto, że na miesięczne leczenie 1 pacjenta średnio zużywane jest 1 opakowanie leku.

Cena opakowania produktu leczniczego Rezerock (200 mg, 30 tabletek) wynosi ok. 76 340 zł, co jest jednocześnie średnim kosztem miesięcznej terapii dla 1 pacjenta.

Uwzględniając 10-miesięczny czas trwania leczenia belumosudilem (mediana czasu leczenia z badania Cutler 2021 (KD025-213)), szacowany roczny koszt terapii produktem Rezerock dla 1 pacjenta wynosi ok. 763 403 zł.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego, obecnie w Polsce jest 50 pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD), z czego 20 pacjentów jest po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego. Ekspert szacuje, że u 10% pacjentów (2 osoby) zastosowano by wnioskowaną terapię, gdyby została ona objęta refundacją w ramach importu docelowego.

Uwzględniając powyższe założenia, oszacowany roczny koszt leczenia belumosudilem pacjentów z populacji docelowej wynosi ok. 1 526 806 zł.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO 2020)

- Raport grupy roboczej 2007 (Polska)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT 2020)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT Handbook 2019)
- National Health Service England (NHS 2017, NHS 2022 (aktualizacja))
- British Society for Haematology/ British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BCSH/BSBMT 2012)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)
- Leukemia & Lymphoma Society (LLS 2022).

Wytyczne NCCN 2021 i LLS 2022 wskazują, że belmosudil może być zastosowany jako opcjonalna terapia systemowa u pacjentów z cięższymi objawami lub przewlekłą GVHD z zajęciem wielonarządowym po niepowodzeniu leczenia ogólnoustrojowego.

W wytycznych opisanych poniżej, belmosudil nie jest wymieniany jako opcja leczenia cGVHD. Jednakże wytyczne te zostały opublikowane przed zarejestrowaniem leku we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne PTO 2020 po niepowodzeniu I linii leczenia cGVHD rekomendują zastosowanie w kolejnych liniach m.in.: mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, fotoferezy pozaustrojowej, imatynibu, rytuksymabu i ruksolitynibu. W Raporcie Grupy Roboczej 2007 wskazano na brak standardowej terapii II linii leczenia w cGVHD. Zalecono stosowanie różnych leków w skojarzeniu lub w monoterapii.

Zagraniczne wytyczne, podobnie jak polskie, wskazują na brak standardowej terapii w II linii. W wytycznych NCCN 2020 nie określono konkretnego leku do stosowania w terapii drugiej linii. Podkreślono, że zastosowanie ibrutynibu jest jedyną zatwierdzoną przez FDA terapią (na moment wydania wytycznych) dla steroidoopornej cGVHD. Zalecają one zastosowanie leków systemowych w połączeniu z kortykosteroidami w przypadku odpornej na leczenie steroidami cGVHD t.j. abataceptu, alemtuzumabu, inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna), etanerceptu, fotoferezy pozaustrojowej (ECP), hydroksychlorochiny, ibrutynibu, imatynibu, interleukiny-2, niskich dawek metotreksatu, inhibitorów mTOR (np. sirolimus), mykofenolanu mofetylu, pentostatyny, rytuksymabu oraz ruksolitynibu.

Wytyczne ESBMT 2020/EBMT 2019 sugerują zastosowanie w drugiej linii leczenia cGVHD w połączeniu z kortykosteroidami: inhibitorów kalcyneuryny, pozaustrojowej fotoferezy, ibrutinibu (zatwierdzony przez FDA), inhibitorów JAK, mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, inhibitorów mTOR, pentostatyny, inhibitorów proteasomów, inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).

Autorzy wytycznych NHS 2017 proponują podanie następujących leków w ramach II linii leczenia:

- oporna cGVHD - pentostatyna (1,5 mg/m<sup>2</sup>),
- cGVHD przebiegająca z zajęciem skóry, jamy ustnej lub płuc - rytuksymab,
- oporna cGVHD przebiegająca z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego: rytuksymab
- oporna cGVHD płucna lub z twardziną skóry: imatinib.

W przypadku zajęcia skóry, jamy ustnej, wątroby, płuc zaleca się zastosowanie fotoferezy pozaustrojowej (ECP). Gdy nie odnotowano poprawy, bądź wystąpiły działania niepożądane, NHS 2017 wskazuje na następujące leczenie III linii: mykofenolan mofetylu, metotreksatu oraz pulsów kortykosteroidów.

Wytyczne BCSH/BSBMT 2012 w II linii leczenia systemowego rekomendują zastosowanie fotoferezy pozaustrojowej (ECP), inhibitorów mTOR, pentostatyny, rytuksymabui imatynibu. ECP, imatynib i rytuksymab mogą być również rozważane jako III linia leczenia w przypadku cGVHD z zajęciem innych narządów. W III linii leczenia wskazują na zastosowanie mykofenolanu mofetylu, metotreksatu oraz pulsów kortykosteroidów.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rezurock ani substancji czynnej belumosudil.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.06.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1552.2022.2.AD) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Rezurock (belumosudil), tabletki 200 mg,

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego, 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego .

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego
2. Raport nr: WS.4211.1.2022 „Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego”. Data ukończenia: 15.07.2022 r.
3. Aneks do raportu nr: WS.4211.1.2022 „Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego”. Data ukończenia: 18.07.2022 r.