



Opinia nr 27/2019

z dnia 26 marca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz opinię eksperta, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych plerixaforu w leczeniu mięsaka Ewinga w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie.

Produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) jest stosowany w celu zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, gdy dotychczasowa mobilizacja tych komórek była niewystarczająca do ich pobrania i przeprowadzenia przeszczepu autologicznego.

Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Mozobil był już oceniany przez Agencję w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu mięsak Ewinga i otrzymał pozytywną opinię. Różnicę między wnioskami stanowi lokalizacja nowotworu, na co wskazuje inny kod ICD-10 oraz uwagi zawarte w zleceniu, jednak nie stanowi to różnicy pod względem klinicznym, zatem analizy kliniczne są zbieżne.

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 4 opisy przypadków pacjentów ze zdiagnozowanym mięsakiem Ewinga, u których przed podaniem plerixaforu podejmowano nieudane próby mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, do poziomu umożliwiającego ich pobranie do autologicznego przeszczepu. Podanie plerixaforu u wszystkich pacjentów spowodowało wystarczający wzrost ilości komórek, aby przeprowadzić przeszczep.



Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowanej terapii ograniczają się do informacji pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mozobil. Autorzy wyżej wskazanych opisów przypadków uznali stosowanie plerixaforu za bezpieczne.

Polskie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie plerixaforu w przypadkach pacjentów, których etap terapii jest zbieżnych z wnioskiem.

Ponadto opinia otrzymana od jednego z ekspertów klinicznych została podtrzymana i zdecydowanie wskazuje, że wnioskowana technologia lekowa w przypadkach niepowodzenia mobilizacji komórek, zwiększa ilość komórek i w efekcie umożliwia wykonania przeszczepu autologicznego, co zdaniem eksperta poprawia rokowanie pacjentów.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Identyfikacja kodu ICD-10: C41 - nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu.

Mięsak Ewinga należy do mięsaków drobnokomórkowych i składa się z małych okrągłych komórek wywodzących się głównie z kości, rzadziej z tkanek miękkich. Najczęściej dotyczy trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Do nowotworów z grupy mięsaka Ewinga należą:

- mięsak kości Ewinga (ES - Ewing sarcoma);
- pozakostna postać mięsaka Ewinga;
- prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET- primitive neuroectodermal tumor);
- neuroepithelioma;
- guz Askina.

Wśród tych typów nowotworów stwierdza się wspólne cechy histologiczne, immunocytochemiczne i molekularne.

Mięsak Ewinga rozwija się w jamie szpikowej kości jako miękki, rosnący ekspansywnie guz. W kościach długich najczęściej lokalizuje się w trzonie, gdzie zwykle przechodzi poza jamę szpikową, wnikając w warstwę korową i okostną. Szybko dochodzi do zajęcia okolicznych tkanek miękkich i do powstania przerzutów, zwykle do płuc, innych kości, szpiku kostnego i mózgu. Objawy kliniczne tego mięsaka drobnokomórkowego są niecharakterystyczne, zaś w wielu przypadkach klinicyści napotyka towarzyszącą tzw. maskę zapalną, co zwykle utrudnia szybkie postawienie prawidłowej diagnozy.

Mięsak Ewinga jest drugim co do częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 — około 40–60 zachorowań rocznie) nowotworem złośliwym kości (zaraz po kostniakomięsaku). Jest chorobą dotyczącą młode osoby, między 10 a 20 rokiem życia, częściej chłopców. Sporadycznie zdarzają się przypadki zachorowania po 30. roku życia.

Z danych pochodzących z 2010 roku wynika, że wskaźnik 5-letniego przeżycia wśród pacjentów w wieku 15-19 lat wynosił około 60%, zaś w grupie wiekowej poniżej 15. roku życia wynosił 78%. W badaniu opublikowanym w 1999 roku przez European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS) wskaźnik 3-letniego przeżycia u osób z guzem zlokalizowanym wynosił 66%, u pacjentów z przerzutami do płuc już tylko 43%, zaś w przypadku choroby rozsianej - 29%. Wyróżniono jednocześnie czynniki szczególnie negatywnie wpływające na rokowanie: płeć męska, wiek poniżej 12. roku życia, pierwotna lokalizacja guza w kościach miednicy, duża wielkość guza (tzn. > 100 ml objętości lub wymiar > 8 cm), słaba odpowiedź na cytostatyki, anemia, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, obecność przerzutów w momencie rozpoznania. Za najlepiej rokującą lokalizację pierwotną uznaje się zmianę w tkankach miękkich, zaś spośród mięsaków Ewinga w kościach za najmniej złośliwy typ uznaje się ten w częściach dystalnych kończyn.

W zlokalizowanych postaciach choroby rokowanie jest pomyślne - wyleczenie osiąga się u 50-75% chorych bez przerzutów.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione polskie wytyczne kliniczne (PTOK) wskazują, że w razie niepowodzenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych przy wykorzystaniu czynników wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. G-CSF w skojarzeniu z plerixaforem). W wytycznych nie sprecyzowano jakie inne protokoły mogą zostać wykorzystane. Ponadto ekspert kliniczny wskazuje, że „w przypadku nieskuteczności działania G-CSF w mobilizacji i separacji komórek, jedyną opcją terapeutyczną jest zastosowanie plerixaforu”. Biorąc powyższe pod uwagę przyjęto, że w ocenianym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, brak jest alternatywnych technologii medycznych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mozobil zawiera substancję czynną plerixafor w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolkach zawierających dawkę 24 mg/1,2 ml.

Plerixafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 α (SDF-1 α , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu plerixaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu plerixaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

Wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Mozobil jest leczenie w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów w celu zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których przeprowadzona mobilizacja jest niewystarczająca.

Lek posiada status leku sierocego w leczeniu w celu wcześniejszej mobilizacji komórek prekursorowych przed transplantacją komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie nie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym (inna choroba podstawowa) i jest węższe niż wskazanie w ramach otrzymanego statusu leku sierocego.

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

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniu mięsak Ewinga, odnaleziono 4 opisy przypadków:

- Cardenoux 2010 - opis przypadku 12-letniego chłopca z mięsakiem Ewinga zlokalizowanym w obrębie miednicy;
- Emir 2014 – opis przypadku 9-letniego chłopca z mięsakiem Ewinga zlokalizowanym w rejonie podbródkowym;
- Sevilla 2012 – seria przypadków, w tym opisy przypadków pacjentek 11- i 12-letniej z mięsakiem Ewinga;
- Vives 2012– opis przypadku 14-letniej pacjentki z pozakostnym mięsakiem Ewinga w stopniu I.

Skuteczność

U wszystkich pacjentów przeprowadzano mobilizację w celu wykonania autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Według polskich wytycznych PTOK z 2013 r., w przypadku auto-HSCT (autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *Autologous hematopoietic stem cell transplant*)) za liczbę wystarczającą do pojedynczej transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ w przeliczeniu na 1 kg masy ciała.

Cardenoux 2010

Pacjent przed zabiegiem chirurgicznym przyjął 6 kursów chemioterapii (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna i VP16). Mobilizacja z wykorzystaniem G-CSF nie powiodła. Po uzyskaniu stabilizacji hematologicznej, pacjent przyjął podskórnie 300 µg/kg pegfilgrastimu. Cztery dni później, w związku z niewystarczającym mianem komórek CD34+ (23/µl), pacjent przyjmował 1 dawkę 240 µg/kg plerixaforu przez 3 kolejne dni. Ostatecznie pozyskano $4,05 \times 10^6$ kom. CD34+/kg. Intensyfikacja obejmowała zastosowanie busilvexu i melfalanu. Regenerację neutrofilii i płytek krwi uzyskano odpowiednio w dniach 11. i 15. Tolerancja obu preparatów była dobra i nie wystąpiła żadna reakcja anafilaktyczna.

Emir 2014

Pacjent przeszedł wcześniej skojarzoną terapię chirurgiczną, radioterapię i chemioterapię. Trzy miesiące po zaprzestaniu leczenia pacjent został przyjęty do szpitala z nawrotem w pierwotnej lokalizacji. Masa nowotworu była nieoperacyjna, rozpoczęto chemioterapię ratunkową irynotekanem i temozolomidem, po 3 cyklach leczenia uzyskano częściową remisję.

Przed włączeniem plerixaforu, mobilizację przeprowadzano u pacjenta dwukrotnie z podaniem chemioterapii i G-CSF. Po 10 dniach mobilizacja z użyciem G-CSF była niewystarczająca (liczba komórek CD34+ <10 µlt). W kolejnej mobilizacji przeprowadzonej po chemioterapii, po 10 dniach podawania G-CSF w 11. dniu podano plerixafor, jednak liczba komórek CD34+ była niewystarczająca. W kolejnym cyklu podano plerixafor kolejno w dniu 11., 12. i 13. w wyniku czego liczba komórek wyniosła 10,3/µl, jednakże ilość pozyskanych komórek była niewystarczająca ($1,26 \times 10^6$ komórek CD34+/kg). W ostatnim cyklu (bez poprzedzającej chemioterapii) pacjent otrzymywał 4 dni dawki G-CSF, oraz plerixafor 5. dnia w dawce 240 µg/kg. Liczba komórek CD34 wyniosła 30,16/µl i skutecznie pozyskano $4,9 \times 10^6$ komórek CD34/kg.

Sevilla 2012

Przed podaniem plerixaforu, wszyscy pacjenci zostali poddani mobilizacji standardowym schematem chemioterapii i cytokinami. Trzem pacjentom (w tym 1 z ES) podano wysokie dawki cytokin.

U pacjentki #1, mobilizacja obejmowała: G-CSF (12µg/kg/12h) x 4d i plerixafor (240µg/kg), natomiast u pacjentki #6: G-CSF (10 µg/kg/24h) x 11d po etopozydzie (200mg/m²) (dzień 1-3) + cyklofosfamid (4g/m²) (dzień 1) oraz plerixafor (240µg/kg) x 1 dzień.

W wyniku mobilizacji od pacjentki #1 pozyskano 5,16 x 10⁶ komórek CD34+/kg (149 kom./µl), natomiast od pacjentki #6 – 2,4 x 10⁶ komórek CD34 /kg (26 kom./µl).

Vives 2012

Pacjentka była leczona wg protokołu EWING-SEOP-2001 (winkrystyna, ifosfamid, dokсорubicyna, etopozyd). Pacjentka ukończyła 6 cykli leczenia przed resekcją chirurgiczną. Przeprowadzono 8 cykli terapii konsolidacyjnej (winkrystyna, aktynomycyna, cyklofosfamid). Wczesny nawrót u pacjentki leczono drugą linią chemioterapii, tj. 5 cykli temozolomidu, irynotekanu, bewacyzumabu, otrzymano częściową odpowiedź na leczenie.

W pierwszym schemacie mobilizacji zastosowano podskórne G-CSF, ale maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej wyniosła 2/µl. Druga mobilizacja z chemioterapią (winkrystyna, cyklofosfamid) z następującym podaniem G-CSF poprawiła liczbę komórek CD34+ do 11/µl, po której pozyskano 0,86 x 10⁶ komórek CD34+/kg. Trzecia mobilizacja według tego samego schematu była niewystarczająca (liczba CD34+ wyniosła 3/µl). Podano pojedynczą dawkę plerixaforu (240 mg/kg), po której liczba komórek CD34+ wyniosła 24,5/µl. Pozyskana całkowita liczba komórek wyniosła 1,38 x 10⁶ komórek CD34+/kg. Nie obserwowano efektów ubocznych, przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT). W schemacie kondycjonowania użyto busulfanu i melfalanu z następującym wlewem 2,24 x 10⁶ komórek CD34+/kg; regenerację neutrofilii i płytek krwi osiągnięto odpowiednio w dniu 11. i 10.

Bezpieczeństwo

Emir 2014

Autorzy wnioskują, że użycie plerixaforu do mobilizacji było bezpieczne i brak było zdarzeń niepożądanych. Pacjent przeszedł autologiczną transplantację, nie zaobserwowano znaczącej toksyczności i późnego niepowodzenia przeszczepu, przy ostatniej wizycie kilkanaście miesięcy po transplantacji pacjent był wolny od choroby.

Sevilla 2012

U pacjentki #1 rozwinął się ból kości po podaniu plerixaforu, jednak objaw ten mógł być też spowodowany progresją choroby i nie uznano go jako bezpośrednio związany z podaniem leku.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Mozobil przedstawiono działania niepożądane występujące:

- bardzo często $\geq 1/10$ są: nudności, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ są: bezsenność, zawroty i bóle głowy, wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, bębnica, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, nadmierne wydzielanie potu, rumień, bóle kostno-mięśniowe, przewlekłe zmęczenie, złe samopoczucie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Mozobil nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych dowodów naukowych wysokiej jakości, które umożliwiłyby wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej

technologii lekowej. Odnaleziono 4 publikacje zawierające opisy przypadku. Uzyskane wyniki dostarczają jedynie informacji o możliwości wykonania przeszczepu po zastosowaniu wnioskowanej technologii medycznej.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto jednego opakowania produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) wynosi ██████████ zł netto.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) w dawce 24 mg/1,2 ml (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu choroby Hodgkina, chłoniaków nieziarniczych, obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T oraz szpiczaka. Podana w Obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu netto dla plerixaforu wynosi 25 142,40 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 26 399,52 zł.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi ze zlecenia, koszt 1 cyklu terapii (4 fiołki) będzie generował koszt ██████████ netto, natomiast zgodnie z obwieszczeniem, uwzględniając cenę zbytu netto wyniesie 100 568,80 zł.

Ograniczenia

Uwzględniając powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że dawkowanie leku zależy od masy ciała pacjenta.

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

Na podstawie opinii eksperta klinicznego, liczebność populacji docelowej oszacowano na 2-9 przypadki rocznie. Uwzględniając powyższe założenie oraz zakładając, że w trakcie 1 cyklu zostaną wykorzystane 4 fiołki leku (4 opakowania), wydatki płatnika publicznego netto wyniosą od ██████████ zł do ██████████ zł.

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że obliczenia nie zostały oparte na danych epidemiologicznych. Dodatkowym ograniczeniem są różnice w dawkowaniu w zależności od masy ciała pacjenta.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia mięsaka Ewinga za pomocą przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych:

- PTOK 2014 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) – rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku mięsaków kości;
- PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) – rekomendacje dotyczą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek w ramach badawczych protokołów (PTOK 2014). W razie niepowodzenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych przy wykorzystaniu czynników wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH, podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. G-CSF w skojarzeniu z plerixaforem) lub rozważa się pobranie materiału przeszczepowego ze szpiku kostnego (PTOK 2013).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.02.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1060.2019.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD 10: C41), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD10: C41) oraz raportu nr OT.422.23.2019 Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C41) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.