



## Opinia nr 51/2019

z dnia 3 lipca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (pleryxafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD10: C69.2), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (pleryxafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD 10: C69.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pleryksaforu w leczeniu retinoblastomy w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie.

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

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono badanie retrospektywne, przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego oraz opisy przypadków pacjentów ze zdiagnozowanym siatkówczakiem, u których przed podaniem pleryksaforu podejmowano nieudane próby mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, do poziomu umożliwiającego przeprowadzenie przeszczepienia autologicznego. Podanie pleryksaforu pozwoliło na przeprowadzenie przeszczepień u badanych pacjentów.

Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowanej terapii pochodzą z badania Choi 2017, Vettenranta 2011 oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Mozobil. W badaniu Vettenranta 2011 nie stwierdzono żadnych zauważalnych skutków ubocznych podczas stosowania pleryksaforu. Zgodnie z ChPL do działań niepożądanych występujących bardzo często należą: nudności, biegunka oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W zaleceniach PTOK 2013 oraz NCI 2019a, dotyczących transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, wskazuje się na możliwość stosowania pleryksaforu u pacjentów,



u których mobilizacja komórek była niewystarczająca po uprzednim zastosowaniu G-CSF. W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania pleryksaforu w omawianej jednostce chorobowej.

Ponadto opinie otrzymane od ekspertów klinicznych wskazują, że w sytuacji niepowodzenia mobilizacji komórek macierzystych, lek ten może być jedyną szansą na przeprowadzenie mobilizacji, umożliwiającą wykonanie przeszczepu autologicznego.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD10: C69.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Siatkówczak (łac. *retinoblastoma*) to nowotwór rozwijający się w siatkówce jednego lub obydwu oczu, który występuje u małych dzieci. Choroba zazwyczaj jest rozpoznawana w wieku 2,5 roku, gdy występuje w jednym oku oraz w wieku 1 roku, gdy występuje w obydwu oczach.

Wyróżniane są trzy typy siatkówczaka:

- typ endofityczny – nowotwór rośnie do wnętrza gałki ocznej i jest widoczny w postaci białego lub białokremowego guzka uwypuklonego do ciała szklistego, przy czym naczynia siatkówki pokrywają jego powierzchnię;
- typ egzofityczny – guz rozrasta się pod siatkówką i powoduje jej odwarstwienie wskutek gromadzenia się płynu przesiąkowego w przestrzeni podsiatkówkowej;
- typ rozsiany (nazywany również rozlanym) – charakteryzuje się rozsiwem komórek nowotworowych w ciele szklistym. Towarzyszy temu zazwyczaj płaski naciek w siatkówce.

Retinoblastoma jest nowotworem uwarunkowanym genetycznie, związanym z mutacją antyonkogenu RB1. Dziedziczny się autosomalnie dominująco z 90-95% penetracją. Paradoksalnie dodatni wywiad rodzinny występuje w około 6%, co spowodowane jest częstym spontanicznym pojawianiem się mutacji. U chorych z rodzinnym siatkówczakiem istnieje znaczne prawdopodobieństwo przekazania obciążającej mutacji potomstwu.

Siatkówczak jest pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem oka (siatkówki) u dzieci. Częstość schorzenia szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. W większości przypadków (75%) występuje tylko w jednym oku (jednostronny), w pozostałych przypadkach (25%) – w obu oczach (obustronny).

Najważniejszymi wczesnymi obawami guza siatkówki są leukokoria (biały refleks źreniczny) i zez. Leukokoria z początku jest niestała, widoczna nie pod każdym kątem i zależna od warunków oświetlenia podczas badania. Inne spotykane w siatkówczaku objawy to rubeoza tęczówki, wysięk ropny w przedniej komorze oka (rzekomy ropostek – pseudohypopyon) albo wylew krwi do przedniej komory oka (krwistek – hyphaema), woloocze (buphthalmia), zapalenie tkanki łącznej oczodołu i wytrzeszcz (exophthalmus). Niekiedy siatkówczak jest długo bezobjawowy.

Przeżywalność w przypadku samego siatkówczaka jest obecnie doskonała u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym guzem i w krajach zachodnich, wskaźnik wyleczeń wynosi około 95%. Zachowanie widzenia w zajęтым oku zależy od metody leczenia, objętości guza w momencie rozpoznania, relacji anatomicznej nowotworu do plamki żółtej i nerwu wzrokowego oraz wystąpienia ewentualnych efektów niepożądanych leczenia (zaćma, krwotok do ciała szklistego).

## **Alternatywne technologie medyczne**

W odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania w określonych grupach pacjentów u których rozpoznano na retinoblastomę schematu chemioterapii ogólnoustrojowej, po której następuje chemioterapia mieloablacyjna z ratowaniem komórek macierzystych.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” oraz opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazują na możliwość stosowania jedynie ocenianej technologii (pleryksafor) po niepowodzeniu terapii refundowanych w Polsce (G-CSF lub G-SCF + CTH), nie wyznaczono komparatora dla preparatu Mozobil.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

Pleryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu pleryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu pleryksaforu 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.

Wskazania rejestracyjne dla leku Mozobil nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. retinoblastomy (ICD-10: C69.2).

## **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 retinoblastoma, odnaleziono:

- 1 abstrakt konferencyjny badania retrospektywnego:
  - Choi 2017 – Cel badania: Porównanie przeszczepów, hematopoetycznego i immunologicznego powrotu do zdrowia i wyników po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) u pacjentów, u których zastosowano procedurę do izolacji komórek z użyciem pleryksaforu i czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w porównaniu z pacjentami, u których użyto konwencjonalne metody izolacji; liczba pacjentów: 233; wśród 21 osób, u których wykorzystano pleryksafor i G-CSF u 3 osób rozpoznano siatkówczaka; mediana okresu obserwacji: 22,7 (zakres 0,1-90,2) miesięcy.

- 2 opisy przypadków:
  - Choi 2015 – Cel badania: Długookresowa ocena pacjenta po HDC w celu oceny czasu nawrotu po leczeniu. Pacjentka w wieku 6 miesięcy z rozpoznaniem retinoblastomy w obu oczach. Okres obserwacji: 13 lat i 8 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia;
  - Vettenranta 2011 – Cel badania: Ocena skuteczności zastosowania pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji oraz re-mobilizacji komórek macierzystych. Liczba pacjentów: 4 pacjentów, w tym 1 z retinoblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem jako terapię dodaną i 4 pacjentów wymagających re-mobilizacji komórek.

### Skuteczność

#### Choi 2017

U wszystkich 21 pacjentów (w tym u 3 z siatkówczakiem), u których zastosowano GCSF w połączeniu z pleryksaforem w celu wyizolowania odpowiedniej liczby komórek procedura zakończyła się powodzeniem.

Mediana liczby wyizolowanych komórek CD34 + wynosiła 10,65 (zakres: 2,35-28,97)  $\times 10^6$ /kg po 1 do 4 cyklach aferezy. U wszystkich pacjentów w grupie, w której użyto konwencjonalne metody mobilizacji komórek wykonano przeszczepienie. Przeszczepienie komórek było zwykle szybsze w grupie, w której użyto konwencjonalne metody mobilizacji, ale nie było statystycznie istotnej różnicy w porównaniu do grupy pleryksafor + GCSF.

Liczba komórek CD3, CD4 i CD8 była niższa w grupie pacjentów, u których zastosowano pleryksafor i GCSF, po jednym miesiącu po ASCT. Po roku od przeprowadzenia ASCT liczba komórek CD8 była niższa w grupie pleryksaforu + GCSF, ale nie było statystycznych różnic w liczbie komórek CD3 i CD4 między grupami, odpowiednio. Nie było także istotnych różnic między grupami w zakresie całkowitego przeżycia (85,2% w grupie pleryksafor + GCSF i 68,8% w grupie, gdzie zastosowano konwencjonalne metody izolacji) z medianą okresu obserwacji 22,7 (zakres 0,1-90,2) miesięcy.

Wnioski autorów publikacji wskazują, że pacjenci, u których zastosowano pleryksafor i GCSF do izolacji komórek wykazywali tendencję do wolniejszego hematopoetycznego i immunologicznego powrotu do zdrowia, ale z biegiem czasu tendencja ta zanikała. Wyniki przeszczepów były podobne w obu porównywanych grupach. Pleryksafor w połączeniu z GCSF może być bezpiecznie stosowany i umożliwia większej liczbie pacjentów pediatricznych możliwość skutecznego ASCT.

#### Choi 2015

Po 5 cyklach schematu CarDEC (karboplatyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid) pacjentka otrzymała cyklofosfamid, etopozyd i filgrastym w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej. Liczba wyizolowanych komórek w celu przeprowadzenia ASCT wciąż była niewystarczająca. Zastosowanie pleryksaforu i filgrastymu umożliwiło izolację wystarczającej ilości komórek, aby wykonać ASCT. Podano wysokodawkową chemioterapię, a następnie przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Po ASCT pacjentka była w stanie drugiej remisji z medianą okresu obserwacji wynoszącą 7 miesięcy.

#### Vettenranta 2011

Pacjent to 4-letni chłopiec z obustronnym siatkówczakiem, leczony przed mobilizacją komórek, winkrystyną, etopozydem, i karboplatyną (6 cykli). Pacjent otrzymał także radioterapię. Pleryksafor został zastosowany jako terapia dodatkowa w połączeniu z cyklofosfamidem i GCSF. Pacjent otrzymał następnie dwukrotnie chemioterapię wysokimi dawkami zawierającymi topotekan, tiotepę i karboplatynę.

Autorzy publikacji konkludują, że nie u wszystkich dzieci można zwiększyć wydajność izolacji komórek CD34+ stosując pleryksafor. Jednak w przypadku remobilizacji użycie pleryksaforu jako jedynego

preparatu mobilizującego komórki skutkowało wyizolowaniem wystarczającej (akceptowalnej) ilości ( $>2 \times 10^6$ /kg) komórek CD34+ w większości przypadków.

#### *Bezpieczeństwo*

Choi 2017

Dwóch pacjentów z grupy pleryksafor + GCSF zmarło z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej przed wszczepieniem płytek krwi, 1 pacjent zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia przed wszczepieniem neutrofilii i płytek krwi. Brak jest jednak informacji czy byli to pacjenci z siatkówczakiem.

Vettenranta 2011

Nie stwierdzono żadnych zauważalnych skutków ubocznych podczas stosowania pleryksaforu. Żaden z produktów aferezy nie analizowano pod kątem możliwego zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

- bardzo często  $\geq 1/10$  – są to: nudności, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- często od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  – są to: 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 oraz bóle stawów.

#### *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.

Dodatkowo zgodnie z ChPL Mozobil: „Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Mozobil u dzieci w wieku poniżej 18 lat.”

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia dowodów naukowych wysokiej jakości, które umożliwiłyby wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej. Należy mieć na uwadze, że odnalezione dane bazują jedynie na opisach przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii doniesień naukowych. Ponadto pacjenci, przed zastosowaniem wnioskowanego leku, byli leczeni różnymi schematami terapeutycznymi. Odmienne było również połączenie pleryksyforu (z GCSF i cyklofosfamidem lub filgrastimem). W publikacjach nie podawano również dawek pleryksyforu, jakie były stosowane podczas terapii. Wszystkie te czynniki mogą rzutować na uzyskiwane efekty zdrowotne.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie dotyczy.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Przedstawiony w zleceniu MZ koszt wnioskowanej terapii dotyczy 4 fiolek leku oraz 1 cyklu leczenia, wskazana wartość netto 1 fiołki to [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień

01.05.2019 r. produkt leczniczy Mozobil (pleryksafor) wynosi 26 399,52 zł. Jest to jedyna dostępna wielkość opakowania.

Według komunikatów DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2019 r., oszacowano rzeczywisty koszt płatnika ponoszony na refundację pleryksaforu. Średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania produktu leczniczego Mozobil wyniósł 26 399,52 PLN. Tym samym koszt preparatu Mozobil wyznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ oraz Komunikatu DGL jest jednakowy.

Oszacowany koszt 1 cyklu stosowania leku, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu, iż jednorazowo pacjent wykorzysta 4 fiołki leku, wynosi:

- zgodnie ze zleceniem MZ: [REDAKTOWANE]
- zgodnie z Obwieszczeniem MZ/Komunikatem DGL: 105 598,08 zł (cena hurtowa brutto).

#### *Ograniczenia*

Uwzględniając powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że dawkowanie leku zależy od masy ciała pacjenta. Powyższe ograniczenie może jednak nie mieć znaczącego wpływu na faktyczne zużycie leku, ze względu na fakt, że wnioskowane wskazanie występuje w populacji pediatrycznej.

#### **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 1-3 przypadki rocznie. Uwzględniając powyższe założenie oraz zakładając, że w trakcie 1 cyklu zostaną wykorzystane 4 fiołki leku (4 opakowania), wydatki płatnika publicznego netto wyniosą:

- zgodnie ze zleceniem MZ: [REDAKTOWANE];
- Zgodnie z Obwieszczeniem MZ/Komunikatem DGL: od 105,6 tys. zł do 316,8 tys. zł (cena hurtowa brutto).

#### *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 3 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia retinoblastomy:

- NCI 2019 (USA) – National Cancer Institute;
- SIOP – PODC 2013 (Międzynarodowe) – The Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (ang. International Society of Paediatric Oncology) - The Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC);
- CRBS 2009 (Kanada) – Canadian Retinoblastoma Society.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jeden z elementów leczenia pacjentów z grup wysokiego ryzyka wymienia się przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych. W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do zastosowania pleryksaforu w omawianym wskazaniu.

Odnaleziono również 2 rekomendacje dotyczące transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych:

- NCI 2019a (USA) – National Cancer Institute;
- PTOK 2013 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

W zaleceniach PTOK 2013 oraz NCI 2019a, dotyczących transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych wskazuje się na możliwość stosowania pleryksaforu u pacjentów, u których mobilizacja komórek nastąpiła niedostatecznie po uprzednim zastosowaniu G-CSF. W wytycznych tych nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania pleryksaforu w omawianej jednostce chorobowej.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2271.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD 10: C69.2), 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, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) oraz raportu nr OT.422.44.2019 Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.