



Opinia nr 58/2019

z dnia 23 lipca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64) 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 (pleryksafor) we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64) 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 guza Wilmsa, 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 1 badanie stanowiące opis serii przypadków zastosowania pleryksaforu, przy czym tylko jeden odnosił się do pacjenta z guzem Wilmsa. U pacjenta przeprowadzono próbę mobilizacji komórek macierzystych z zastosowaniem G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), lecz nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie, zatem nie było możliwości przeprowadzenia przeszczepienia autologicznego. Podanie pleryksaforu w połączeniu z G-CSF skutkowało osiągnięciem liczby komórek CD34+ na poziomie $18,08 \times 10^6/\text{kg}$.

Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowanej terapii pochodzą z opinii ekspertów oraz z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mozobil gdzie wskazano, że do działań niepożądanych występujących bardzo często należą: nudności, biegunka oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Należy mieć na uwadze, że dowody naukowe odnoszące się do zastosowania terapii w celu mobilizacji komórek konkretnie we wnioskowanym wskazaniu są niskiej jakości. Jednakże



zastosowanie ocenianej technologii jest zalecane przez wytyczne kliniczne i znajduje poparcie w opiniach otrzymanych od ekspertów klinicznych.

W wytycznych NCI 2019 odnoszących się do leczenia guza Wilmsa, wskazano że w przypadku guzów o wysokim i bardzo wysokim ryzyku nawrotu zalecane jest przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Wytyczne odnoszące się do przeszczepienia komórek macierzystych wskazują na możliwe zastosowanie pleryksaforu zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z G-CSF. Wytyczne NCI 2019-HCT odnoszące się do przeszczepienia komórek macierzystych u dzieci, w przypadku niepowodzenia mobilizacji komórek CD34+, również zaleca zastosowanie pleryksaforu.

Eksperci kliniczni, jednoznacznie wskazują na znaczną korzyść zdrowotną w postaci osiągnięcia odpowiedniego poziomu liczby komórek macierzystych, umożliwiającą na przeprowadzenie przeszczepienia autologicznego. Jednocześnie wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej.

Prezes Agencji rekomenduje finansowanie pleryksaforu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych mając na względzie powyższe, jak również brak alternatywnej technologii lekowej oraz fakt, że terapia ma na celu przeprowadzenie mobilizacji komórek CD34+, w celu dalszego prowadzenia leczenia poprzez przeszczepienie autologiczne, a nie jest docelowym aktywnym leczeniem w danej jednostce chorobowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryxafor) we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64), 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

Guz Wilmsa (nerczak płodowy/nerczak zarodkowy (nephroblastoma)) jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki u dzieci, związanym z nadmierną proliferacją komórek.

Dominującym objawem jest guz w obrębie jamy brzusznej. Objawy kliniczne są przeważnie mało charakterystyczne, najczęściej rodzice sami zauważają powiększanie się obwodu brzucha. Do pierwszych objawów stwierdzanych w czasie rutynowego badania brzucha przez lekarza i zwykle przez rodzica dziecka należą: niebolesny guz brzucha, powiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha, krwinkomocz, krwiomocz, nadciśnienie tętnicze, gorączka. Według danych National Wilms Tumor Study (NWTS) ok. 60-70% dzieci z nerczakiem ma bezobjawowy guz brzucha lub stwierdza się u nich powiększenie brzucha.

W klasyfikacji guzów nerek u dzieci według Międzynarodowego Towarzystwa Pediatriów i Onkologów (SIOP) uwzględniono zmiany mikroskopowe (martwicze) powstałe pod wpływem wstępnej chemioterapii i wyróżniono trzy grupy o określonym stopniu złośliwości, co ma wpływ na rokowanie: typ o niskim ryzyku, ryzyku pośrednim i wysokim ryzyku powstawania wznowy i przerzutów.

Guz rozwija się z nieodróżnianej blastemy nerkowej i może wystąpić w każdej części nerki (jedno- lub wielogniskowo). Wykazuje dużą dynamikę wzrastania z szybkim niszczeniem miększu nerki, naciekaniem i przerastaniem torebki nerki.

Przyczyny powstawania tego guza nie są znane. U około 10% chorych jego występowanie jest związane z pewnymi zaburzeniami rozwojowymi, takimi jak wrodzony brak tęczówki (aniridia) oraz liczne zespoły genetyczne występujące w młodym wieku, na które składa się wiele charakterystycznych objawów

znanych specjalistom dziecięcym. W 1-2% przypadków nerczaka wykazano predyspozycje genetyczne do rozwoju tego nowotworu.

Guz Wilmsa stanowi ok. 87-97% nowotworów tego narządu i 7-8% nowotworów złośliwych u dzieci. W Polsce rejestruje się od 70 do 80 nowych przypadków tego guza rocznie. Najczęściej (w 80% przypadków) guz występuje u dzieci od 2. do 5. roku życia, średnio w wieku 3,7 lat. Po 11. roku życia rozpoznawany jest rzadko. Sporadycznie notowano tego guza również u dorosłych. W 5-7% przypadków guz rozwija się równocześnie w dwóch nerkach i współistnieje wtedy z nefroblastomatozą (zmiany przedrakowe).

Przy odpowiednio wczesnym rozpoznaniu i przy zachowaniu wszystkich warunków określanych we współczesnych programach terapeutycznych jest możliwe wyleczenie ok. 90% dzieci z guzem Wilmsa. Wyniki można więc określić jako bardzo dobre. U pacjentów leczonych w okresie dzieciństwa wyższą dawką sumaryczną nałożą guza stwierdza się ciężkie, późne, popromienne uszkodzenia narządów, zaniki mięśniowe, skrzywienia oraz usztywnienia kręgosłupa, deformacje tułowia, a u 10% istnieje ryzyko rozwoju drugiego nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów, nie zidentyfikowano alternatywnej technologii wobec pleraksyforu.

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.

Pteryksafor 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 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. guza Wilmsa.

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 guza Wilmsa, odnaleziono:

- 1 badanie stanowiące opis serii przypadków:
 - Aabideen 2011 – 4 przypadki pacjentów, u których zastosowano pleryksafor w celu mobilizacji komórek macierzystych. U jednego z pacjentów rozpoznaniem był guz Wilmsa (chłopiec w wieku 3 lat) z guzem w prawej nerce, wstępnie był leczony daktynomycyną, winkrystyną i doksorubicyną zgodnie z protokołem leczenia SIOP WT

2001. Raportowano nawrót płucny 3 miesiące od zakończenia leczenia i wznowiono chemioterapię winkrystyną, karboplatyną oraz cyklofosfamidem.

Skuteczność

Aabidden 2011

U pacjenta zastosowano konwencjonalną mobilizację komórek macierzystych podając G-CSF dożylnie w dawce 10 µg/kg przez 5 dni. W związku z niewystarczającą odpowiedzią, osiągając wynik w postaci liczby komórek CD34+ równy $0 \times 10^6/\text{kg}$, terapię przerwano. Po miesiącu skutecznie uzyskano mobilizację komórek przy zastosowaniu pleryksaforu podawanego w połączeniu z G-CSF osiągając satysfakcjonującą odpowiedź i wynik równy $18,08 \times 10^6/\text{kg}$.

Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono informacji odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu guz Wilmsa.

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.

EMA w swoim raporcie dotyczącym innych wskazań niż wnioskowane wskazuje, że stosunek ryzyka do korzyści zastosowania pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych, a następnie ich pobrania i wykonania przeszczepu (HSCT) u pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których wzrost komórek macierzystych jest obniżony, jest korzystny i w związku z tym zaleca się przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla niniejszego produktu leczniczego.

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.”

Eksperti kliniczni wskazują na znaczną korzyść zdrowotną w postaci osiągnięcia odpowiedniego poziomu liczby komórek macierzystych, umożliwiającą na przeprowadzenie przeszczepienia autologicznego, jak również na korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej.

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 opisie serii przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii doniesień naukowych, zaś wskazanie zgodne ze zleceniem MZ reprezentował w publikacji zaledwie jeden pacjent.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze zlecenia Ministra Zdrowia, koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego Mozobil (1 fiolka) wynosi [REDAKT] PLN netto ([REDAKT] PLN brutto).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczy Mozobil (pleryksafor) wynosi 26 399,52 PLN.

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 do marca 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.

Koszt wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia jest [REDAKT] niż ten wskazany w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia oraz komunikacie DGL. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2. w przypadku gdy zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 albo 2, dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, o której mowa w art. 11 ustawy o refundacji, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Oszacowany koszt 1 cyklu stosowania leku, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu, iż w jednym cyklu pacjent wykorzysta 4 fiolki leku, wynosi:

- zgodnie ze zleceniem MZ: [REDAKT] PLN netto ([REDAKT] PLN brutto);
- zgodnie z Obwieszczeniem MZ/Komunikatem DGL: 105 598,08 PLN (cena hurtowa brutto).

Powyższe koszty uwzględniają, że podczas każdego podania wykorzystana zostanie cała fiolka produktu leczniczego Mozobil, ponieważ zgodnie z ChPL Mozobil: „Ze względów mikrobiologicznych, produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po otwarciu opakowania. Jeżeli roztwór nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za przestrzeganie okresu przydatności i zapewnienie właściwych warunków przechowywania.“. Na podstawie opinii ekspertów, średnią masę ciała pacjenta oszacowano na 17,5 kg, w związku z czym koszt 1 cyklu stosowania produktu leczniczego Mozobil, bez uwzględnienia strat po każdorazowym otwarciu fiolki leku, wynosiłyby:

- według zlecenia MZ: [REDAKT] PLN netto ([REDAKT] brutto);
- zgodnie z Obwieszczeniem MZ/Komunikatem DGL: 4 619,92 PLN (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 realne 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 3 opinii ekspertów klinicznych, określono średnią liczebność populacji docelowej na 5 przypadków rocznie (wskazywano na zakres od 1 do 10). 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: ████████ netto (██████ PLN brutto);
- Zgodnie z Obwieszczeniem MZ/Komunikatem DGL: 527 990,40 PLN (cena hurtowa brutto).

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że obliczenia zostały oparte jedynie na podstawie opinii ekspertów. Dodatkowym ograniczeniem są różnice w dawkowaniu w zależności od masy ciała pacjenta, natomiast ze względu na pediatryczną populację, może to nie mieć wpływu na obliczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne w tym 1 dotyczące guza Wilmsa oraz 3 dotyczące przeszczepienia komórek macierzystych:

- European consortium 2012 (Europa);
- NCI 2019 (USA) – National Cancer Institute;
- PTOK 2013 (Polska) – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
- NCI 2019-HCT (USA) – National Cancer Institute – hematopoietic cell transplantation.

Należy podkreślić, że przeszczep komórek macierzystych jest opcją leczenia wskazywaną w wytycznych polskich z 2013 r. dotyczących HSCT (u pacjentów z nowotworami litymi) oraz wytycznych amerykańskich z 2019 r. dotyczących leczenia guza Wilmsa. Natomiast pleryksafor, jak wskazano w zleceniu MZ stosowany jest do mobilizacji komórek macierzystych.

Wytyczne wskazują, że pleryksafor można zastosować u pacjentów z chorobami niehematologicznymi (wytyczne europejskie z 2012 r.) oraz m.in. u pacjentów z guzami zarodkowymi, neuroblastomą, określonymi chłoniakami i guzami mózgu, którzy mają wskazania do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (wytyczne amerykańskie z 2019 r.), a mobilizacja komórek po podaniu G-CSF była u nich niewystarczająca.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2382.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD 10: C64), 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 217/2019 z dnia 22 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64) oraz raportu nr OT.422.51.2019 Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.