



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 275/2019 z dnia 2 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (pleryksafor) u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych, niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (pleryksafor), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 24 mg/1,2 ml, u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych, niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Następstwem ocenianego stanu klinicznego, według ekspertów klinicznych, jest przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Zastosowanie ocenianych technologii lekowych, według ekspertów, jest ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia. Wskazano również, że jest to technologia ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dzieci kwalifikowane do procedury separacji komórek macierzystych wcześniej były leczone kilkoma liniami chemioterapii i radioterapii. W związku z tym, najczęściej nie udaje się wystymulować i uzyskać odpowiedniej liczby komórek progenitorowych CD34+ (co najmniej 3×10^6 /kg masy ciała pacjenta). Pomocne może być w tych przypadkach zastosowanie pleryksaforu, który ułatwia wyrzut tych komórek do krwi obwodowej. Wg wytycznych EBMT, opartych o szereg badań, w przypadku niedostatecznej mobilizacji komórek



progenitorowych, zastosowanie pleryksaforu daje szansę na pozyskanie preparatu aferezy wystarczającego do przeprowadzenia bezpiecznej transplantacji.

Odnaleziono jedno badanie kliniczne fazy I/II dla pleryksaforu, przeprowadzone w populacji pediatrycznej (MOZAIC), mającej wskazania do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu MOZAIC był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej podwojoną liczbę komórek CD34+ w krwi obwodowej. W grupie interwencji 80% pacjentów uzyskało dwukrotne zwiększenie stężenia komórek CD34+ w krwi obwodowej, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 28,6%. Analiza danych wskazała na istotnie statystycznie większą szansę uzyskania podwojonej liczby komórek CD34+ w krwi obwodowej w grupie pleryksaforu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=11,00; 95%CI: 2,57; 47,02; RD=51,4; 95%CI: 18,5; 84,3).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, w fazie randomizowanej badania MOZAIC, była gorączka neutropeniczna (częstość występowania wyniosła 10% w grupie badanej interwencji i 13% w grupie kontrolnej). Zdarzenia niepożądane, inne niż ciężkie, wystąpiły u 66,7% pacjentów w grupie badanej interwencji i w grupie kontrolnej. Najczęściej występującymi innymi niż ciężkie zdarzeniami niepożądanymi były zmniejszenie liczby płytek krwi (odpowiednio 20,00% vs 13,33%) oraz anemia (odpowiednio 30,00% vs 20,00%).

Według ChPL Mozobil do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych pleryksaforu (działania niepożądane, które występowały w dwóch badaniach III fazy u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym (AMD3100-3101) i szpiczakiem mnogim (AMD3100-3102); łącznie 301 pacjentów w grupie otrzymującej pleryksafor i G-CSF, a 292 pacjentów było w grupie otrzymującej placebo i G-CSF) należą: biegunka, nudności oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, uznali, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest wysoce korzystna i wskazali na bezpieczeństwo leku, a także na szansę prowadzenia dalszej skutecznej terapii.

Europejska Agencja ds. Leków wskazała, 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 u pacjentów, u których wzrost komórek macierzystych jest obniżony, jest korzystny. W związku z tym, zaleca się przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niniejszego produktu leczniczego.

Konkurencyjność cenowa

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej, w związku z czym odstąpiono od szacowania dla niej kosztów.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z opinii ekspertów oraz dostępnych danych wynika, że rocznie w Polsce auto-HSCT wymaga ok. 40 dzieci, z czego ok. 10-40% będzie miało niepowodzenie pierwszej mobilizacji komórek CD34+. W związku z powyższym, do dalszych oszacowań przyjęto w wariancie prawdopodobnym populację 14 dzieci, w wariancie minimalnym 10 a w maksymalnym 18 dzieci. Wpływ na sumaryczne wydatki podmiotu zobowiązanego będzie zatem stosunkowo mały.

Należy jednak zwrócić uwagę, że obecnie w populacji pediatrycznej pleryksafor może być refundowany w ramach RDTL we wskazaniach: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), mięsak Ewinga (ICD-10: C41), retinoblastoma (ICD 10: C69.2) oraz guz Wilmsa (ICD-10: C64) – zlecenia MZ, które otrzymały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT, nie zawierały ograniczenia wiekowego. W Polsce auto-HSCT u dzieci wykonuje się głównie w leczeniu neuroblastomy oraz mięsaka Ewinga, rzadko w innych wskazaniach. Zatem można wnioskować, że większość pacjentów pediatrycznych wymagających terapii pleryksaforem może obecnie uzyskać dostęp do niej w ramach RDTL, a liczba pacjentów z innymi wskazaniami, którzy skorzystaliby z refundacji leku będzie znacznie niższa niż przyjęta w oszacowaniach i może wynosić kilku pacjentów rocznie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zarówno z opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję, jak i wytycznych klinicznych (europejskie z 2012 r. polskie PTOK 2013, oraz amerykańskie NCI 2019, ASBMT 2014a i ASBMT 2014b.) wynika, że pleryksafor powinien być stosowany u pacjentów, u których namnażanie komórek macierzystych przy pomocy G-CSF było niewystarczające. Ponadto, według ChPL Mozobil ocenianą substancję podaje się po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym G-CSF.

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie pleryksaforu, jako czynnika stosowanego w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Wytyczne PTOK 2013 oraz NCI 2019 w początkowej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych zalecają zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, w tym filgrastym i pegifilgrastym), w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Jednakże, wytyczne ASBMT 2014 wskazują również na możliwość zastosowania pleryksaforu w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie up-front) u wszystkich pacjentów, w skojarzeniu z G-CSF. Jednocześnie, wytyczne ASBMT 2014 wskazują, że zalecenia dotyczące preferencyjnego zastosowania

chemomobilizacji (chemioterapia + czynniki wzrostu) bądź pleryksaforu + G-CSF w pierwszej linii mobilizacji nie są określone z powodu braku wystarczających dowodów.

Biorąc pod uwagę charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowych) oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej w Polsce nie ma technologii alternatywnej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.67.2019 „Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu”. Data ukończenia: 28 sierpnia 2019 r.