



Opinia nr 71/2019

z dnia 6 września 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu 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 Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu 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 u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, 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.

Należy mieć na uwadze, że Mozobil otrzymał dotychczas pozytywną ocenę w ramach RDTL we wskazaniach: mięsak Ewinga, neuroblastoma, retinoblastoma oraz guz Wilmsa. Populacje nie zostały ograniczone pod względem wieku, więc należy przyjąć, że powyższe opinie dotyczą również populacji pediatrycznej.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 badanie (MOZAIC), składające się z dwóch części, w tym jednej stanowiącej badanie randomizowane. Uwzględniono w nim populację



pediatryczną z jednostkami chorobowymi, które w ramach terapii wymagają przeprowadzenia przeszczepienia.

Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania dwukrotnie zwiększonego stężenia komórek CD34+ w grupie gdzie stosowano pleryksafor z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz ewentualnie chemioterapią, w porównaniu do grupy stosującej G-CSF oraz ewentualnie chemioterapią. Ponadto wyniki odnoszące się do przeżycia całkowitego do 24 miesięcy, po transplantacji oraz po aferezie, wskazują na odpowiednio 87,0% oraz 89,3% w grupie stosującej pleryksafor + G-CSF. Nie odnotowano jednak różnic istotnych statystycznie w ramach powyższego punktu końcowego dla porównania grup stosujących pleryksafor + G-CSF z grupą stosującą G-CSF.

Powyższe wyniki wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej, jednak należy mieć na uwadze ograniczenia badania w postaci m.in. braku dostępu do pełnotekstowej publikacji badania.

Odnalezione badania retrospektywne, włączone do analizy w ramach analizy skuteczności praktycznej, potwierdzają wnioski płynące z powyższego badania.

W części randomizowanej badania MOZAIK zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 23 (76,7%) pacjentów w grupie interwencji i 10 (66,7%) pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 9 (30%) pacjentów w grupie badanej interwencji oraz u 4 (26,7%) pacjentów w grupie kontrolnej.

Najczęściej występującym SAE w fazie randomizowanej badania 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.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań retrospektywnych wykazała, że zdarzenia niepożądane po zastosowaniu pleryksaforu występowały bardzo rzadko i miały łagodne nasilenie. Autorzy badań wskazują, że zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu pleryksaforu to m.in. hipokalcemia, ból kości, gorączka czy niepokój.

W Charakterystyce 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 zgodnie z zapisami ChPL Mozobil, doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie pleryksaforu jako czynnika stosowanego w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, również w populacji pediatrycznej.

Prezes Agencji rekomenduje finansowanie pleryksaforu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych mając na względzie powyższe informacje, jak również brak alternatywnej technologii lekowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, 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 2019 r., poz.1373. z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cells transplantation*), nazywane również przeszczepianiem komórek krwiotwórczych (HCT, ang. *hematopoietic cells transplantation*), jest metodą leczenia wielu nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego, a także niektórych schorzeń nienowotworowych.

Celem HSCT jest zastąpienie nieprawidłowo działającego systemu produkcji krwi u chorego zdrowymi komórkami. Komórki macierzyste to frakcja komórek mających na swojej powierzchni antygen CD34 (komórki CD34+), a ponadto mają one ogromny potencjał proliferacyjny, zdolność do zagnieżdżania się w szpiku po podaniu dożylnym oraz możliwość bezpiecznej krioprezerwacji i rozmrażania (niezbędne przy autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, auto-HCT). Przeszczepienie niewielkiej ilości komórek macierzystych pozwala w pełni odtworzyć układ krwiotwórczy. Oprócz komórek macierzystych przeszczepiane są również inne komórki układu krwiotwórczego, m.in. limfo- i monocyty, których liczba jest uzależniona od tego, skąd pobierany jest materiał, dlatego nazwa przeszczepianie komórek krwiotwórczych (HCT) wydaje się bardziej adekwatna.

W zależności od dawcy wyróżnia się przeszczepienia:

- **allogeniczne (allo-HCT)** - komórki macierzyste otrzymuje się od dawcy, np. członka rodziny lub dawcy niespokrewnionego, ale zgodnego pod względem genotypu ludzkich antygenów leukocytarnych;
- **syngeniczne (syn-HCT)** – dawcą komórek krwiotwórczych jest bliźniak jednojajowy identyczny genetycznie z biorcą przeszczepu;
- **autologiczne (auto-HCT)** – komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie.

Źródłem komórek macierzystych może być szpik kostny (BM, ang. *bone marrow*), krew obwodowa (PB, ang. *peripheral blood*) lub krew pępowinowa (CB, ang. *cord blood*). W przypadku auto-HCT ponad 99% procedur stanowią przeszczepienia komórek z krwi obwodowej, cechujące się krótszym czasem regeneracji hematopoezy i mniejszą częstością powikłań.

Celem auto-HCT jest eliminacja komórek nowotworowych poprzez działanie postępowania przygotowawczego (chemioterapia w dużych dawkach lub radioterapia), powodującego eliminację szpiku biorcy (mieloablację), a następnie regeneracja układu krwiotwórczego poprzez podanie autologicznych komórek krwiotwórczych. Z tego powodu auto-HCT jest czasem nazywane chemioterapią w dużych dawkach ze wsparciem komórek macierzystych (HDCT, ang. *high dose chemotherapy with stem cells suport*).

Głównym miejscem występowania i funkcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych u dorosłego człowieka jest szpik kostny, komórki te w niewielkiej liczbie (mniej niż 0,05% wszystkich krwinek białych) są także obecne we krwi obwodowej. Aby zwiększyć ich liczbę krążącą we krwi, wykorzystuje się zabiegi mobilizacji opartej na czynniku stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony- stimulating factor*).

Wytyczne amerykańskie NCI-HCT 2019 podają, iż u dzieci najczęstsze wskazania do auto-HCT to: nerwiak płodowy (neuroblastoma) wysokiego ryzyka, nawrotowy chłoniak Hodgkin'a i chłoniak nieziarniczny, guzy mózgu wysokiego ryzyka i nawracające, nawracające lub odporne na leczenie guzy zarodkowe i pozaczaskowe guzy zarodkowe. W polskiej publikacji Wachowiak 2018 wskazano, że przeszczepy autologiczne u dzieci wykonuje się głównie w leczeniu nerwiaka płodowego (neuroblastomy) oraz guza Ewinga, rzadko w innych wskazaniach.

W publikacji Wachowiak 2018 podano, iż w 2016 roku w Polsce u dzieci i młodzieży wykonano 44 auto-HSCT. W opinii eksperta w Polsce jest wykonywanych około 40 autotransplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci rocznie.

W opinii eksperta rokowania są różne w zależności od choroby podstawowej. W nerwiaku zarodkowym i mięsaku Ewinga po zastosowaniu terapii skojarzonej wraz z autotransplantacją komórek krwiotwórczych szanse wynoszą ok. 60-70%, u dzieci z guzem Wilmsa około 90% pozostaje w wieloletniej remisji, w związku z czym wskazania do autotransplantacji są bardzo rzadkie (oporność, nawrotowość lub – w przypadku mięsaka Ewinga – wysoki stopień zaawansowania choroby nowotworowej), podobnie jak w innych nowotworach narządowych u dzieci. U wszystkich tych pacjentów, u których istnieją wskazania do autotransplantacji, wyniki leczenia bez autotransplantacji są znacznie gorsze.

Najczęstszą przyczyną niepowodzeń po przeszczepach autologicznych jest wznowa choroby podstawowej (80%), rzadziej toksyczność narządowa i zakażenia.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając odnalezione wytyczne, opinie ekspertów oraz charakter zlecenia (RDTL) nie zidentyfikowano alternatywnej technologii wobec pleryksaforu.

Wskazywana przez wytyczne terapia G-CSF (filgrastym) stosowana w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej jest refundowana w Polsce w ramach refundacji aptecznej oraz katalogu chemioterapii.

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 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 mającym na celu wcześniejszą mobilizację komórek prekursorowych przed transplantacją komórek macierzystych.

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 pleryksaforu technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu, odnaleziono:

- 1 badanie prospektywne – wykorzystane do oceny efektywności klinicznej:
 - NCT01288573 (MOZAIC) – badanie wielośrodkowe I/II fazy składające się z dwóch części, przeprowadzone w schemacie otwartym:

- część I – oceniono skuteczność dawek pleryksaforu w populacji pediatrycznej; liczba pacjentów: 27; interwencje: pleryksafor w dawkach 160 µg/kg, 240 µg/kg, 340 µg/kg;
- część II – badanie randomizowane; liczba pacjentów: 45 (interwencja: 30, komparator: 15); interwencje: pleryksafor w dawce 240 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg/dobę z/bez chemioterapii vs G-CSF 10 µg/kg/dobę z/bez chemioterapii;

Terapie były prowadzone do momentu uzyskania komórek CD34+ minimum $2 \cdot 10^6$ kom./kg mc lub do momentu przeprowadzenia maksymalnie 5 aferez; okres obserwacji: 2 lata.

- 3 badania retrospektywne – wykorzystane do oceny efektywności praktycznej:
 - Teusink 2016 – celem terapii było uzyskanie co najmniej $1,5 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg na każdy przeszczep. Populacja: 16 pacjentów ≤ 18 r.ż., 6 pacjentów z neuroblastomą, 4 pacjentów z guzami mózgu oraz 6 pacjentów z innymi nawrotowymi nowotworami złośliwymi wymagającymi auto-HSCT;
 - Bitan 2016 – celem terapii było zyskanie co najmniej: $8 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg (pacjenci z rdzeniakiem zarodkowym), $2 \cdot 10^6$ komórek CD34+ na każdy przeszczep (liczba transplantacji=4), $5 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg (n=1) u pacjenta z chłoniakiem Burkitta, $3 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg u pacjentów z neuroblastomą. Populacja: 7 pacjentów ≤ 18 r.ż., mediana wieku: 8,75 lat (zakres 4,9 – 15,5 lat), 4 pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym, 2 pacjentów z neuroblastomą i 1 pacjent z chłoniakiem Burkitta;
 - Sevilla 2012 – celem terapii było uzyskanie co najmniej $2 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg. Populacja: 8 pacjentów ≤ 18 r.ż., mediana wieku: 12,5 lat (zakres 6 – 18 lat); 3 pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym, 2 pacjentów ze mięsakiem Ewinga, 1 pacjent z toczeniem rumieniowatym układowym, 1 pacjent z chorobą Hodgina, 1 pacjent z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B.

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanej części badania NCT01288573 przeprowadzono za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration. Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego zidentyfikowano w domenach: zaślepienia badaczy i pacjentów; niekompletnych danych na temat efektów; selektywnym raportowaniu. Niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego zidentyfikowano w domenach: metoda randomizacji; zaślepienia oceny efektów. Nieznane jest ryzyko popełnienia błędu w domenie ukrycia kodu randomizacji.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

Skuteczność kliniczna

MOZAIC

Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) oceniono w 3., 6., 12. i 24. miesiącu badania, po transplantacji oraz po aferezie. Spośród badanych osób, do 24. miesiąca dożyło:

- Po transplantacji:
 - 87% przyjmujących pleryksafor + G-CSF;
 - 67,5% przyjmujących przyjmujących G-CSF.

- Po afarezie:
 - 89,3% przyjmujące pleryksafor + G-CSF;
 - 76,6% przyjmujące G-CSF.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – uzyskanie co najmniej podwojonej liczby komórek CD34+ w krwi obwodowej - odnotowano istotnie statystycznie 11 krotnie większą szansę uzyskania ww. punktu w grupie stosującej pleryksafor + G-CSF w porównaniu do grupy stosującej G-CSF: OR=11,00 (95% CI: 2,57; 47,02), RD=51,4 (95% CI: 18,5; 84,3).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano skuteczność przeszczepienia. Udane przeszczepienie definiowano jako pomyślną transplantację neutrofilii oraz płytek krwi. Trwałe przeszczepienie definiowano jako pomyślną transplantację neutrofilii oraz płytek krwi, które utrzymywały się w tym stanie w 3., 6., 12., 24. miesiącu. Maksymalny czas obserwacji wyniósł 2,5 roku. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami.

Bezpieczeństwo

MOZAIC

Bezpieczeństwo terapii pleryksaforem zostało ocenione w populacji ITT (ang. *intention to treat*) czyli uwzględniającej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Zgodnie z danymi dotyczącymi zgonów, w części I badania zmarło 4 pacjentów przyjmujących pleryksafor. W części II badania zmarło łącznie 6 pacjentów: 3 z grupy badanej interwencji oraz 3 pacjentów z grupy kontrolnej. Autorzy badania nie podali przyczyny zgonu pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły się lub stały się ciężkie od momentu włączenia do badania do 30. dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) zdefiniowano jako niespodziewane zdarzenia, które wywołały: śmierć, zagrożenie życia, wymagały hospitalizacji, skutkowały znaczną niepełnosprawnością czy niezdolnością do pracy. Na TEAEs ogółem składały się zarówno SAEs jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *non-serious adverse events*).

W czasie pierwszej części badania w podgrupie pacjentów leczonych pleryksaforem TEAEs wystąpiły u 4 z 9 (44%) pacjentów. Natomiast u żadnego pacjenta nie wystąpiło SAE. W części 2. badania TEAEs wystąpiły u 23 pacjentów w grupie interwencji i 10 pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast SAEs wystąpiły łącznie u 9 pacjentów w grupie badanej interwencji oraz u 4 pacjentów w grupie kontrolnej.

Najczęściej występującym SAE w fazie randomizowanej badania była gorączka neutropeniczna (grupa badanej interwencji 10% vs grupa kontrolna 13%).

Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (non-SAEs, ang. *non-serious adverse events*) wystąpiły łącznie u 20 pacjentów w grupie badanej interwencji oraz u 10 pacjentów w grupie kontrolnej. Najczęściej występującymi non-SAEs były zmniejszenie liczby płytek krwi (odpowiednio 20% vs 13%) oraz anemia (odpowiednio 30% vs 20%).

W części 1. badania w grupie pacjentów stosujących pleryksafor w dawce 240 µg/kg wystąpiły łącznie 3 zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (ang. *non-serious adverse events*) u pojedynczych pacjentów: infekcja *Enterobacter*, oparzenie termiczne, wymioty oraz nudności u dwóch pacjentów.

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

Teusink 2016

- U 14 (87,5%) na 16 pacjentów możliwe było pobranie komórek CD34+, natomiast u dwóch pacjentów przerwano pobieranie komórek CD34+.
- Mediana liczby zebranych komórek wyniosła $6 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg (zakres: 1,612 – $12,4 \cdot 10^6$).
- Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądane podczas stosowania pleryksaforu.

Bitan 2016

- Wszyscy pacjenci osiągnęli cel terapii, po zastosowaniu pleryksaforu. 6 na 7 pacjentów osiągnęło cel terapii po 1 dawce pleryksaforu, jeden pacjent osiągnął cel terapii po dwóch dawkach pleryksaforu.
- Mediana liczby komórek CD34+ po terapii G-CSF + pleryksafor wyniosła 35,865 komórek/ μL (zakres 22,032-81,136).
- Wystąpiły jedynie łagodne zdarzenia niepożądane (hipokalcemia, obniżone ciśnienie krwi).

Sevilla 2012

- 6/8 (75%) pacjentów osiągnęło cel terapii (4 pacjentów po jednej dawce, 2 po dwóch dawkach pleryksaforu).
- Mediana liczby komórek CD34+ wyniosła $3,6 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg (zakres 3,4- $4,09 \cdot 10^6$);
- Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu pleryksaforu wystąpiły u dwóch pacjentów (ból kości, gorączka, niepokój oraz koszmary).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ChPL Mozobil podano, że doświadczenie dot. stosowania ocenianego leku u dzieci i młodzieży jest ograniczone i nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leku Mozobil w populacji < 18 r.ż.

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.

Ponadto w ChPL Mozobil w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że:

- po zastosowaniu produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego podczas leukaferezy może dojść do pobrania komórek nowotworowych uwolnionych ze szpiku kostnego;
- nie zaleca się stosowania pleryksaforu w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych ani pobierania szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem białaczki, z uwagi na fakt, że w niektórych przypadkach stwierdzono zwiększenie liczby komórek białaczkowych we krwi;

- stosowanie produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF powoduje zwiększenie puli krążących leukocytów oraz macierzystych komórek krwiotwórczych. Podczas leczenia produktem leczniczym Mozobil należy monitorować leukocytozę;
- obserwowano małopłytkowość u pacjentów otrzymujących Mozobil;
- stwierdzono niezbyt częste przypadki reakcji ogólnoustrojowych (np. pokrzywka, obrzęk okołogałkowy, duszność lub niedotlenienie) związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Mozobil we wstrzyknięciach podskórnych. Objawy ustępowały samoistnie lub pod wpływem leczenia (stosowano np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, nawodnienie lub tlenoterapię);
- po wstrzyknięciach podskórnych mogą wystąpić reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia.

Baza danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dot. niepożądanych reakcji na lek, prowadzona przez Centrum Monitorowania Uppsala (UMC)

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Mozobil (pleryksafor).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (148 przypadków), w tym najczęściej raportowano: gorączkę (23 przypadków), śmierć (16 przypadków) i nieskuteczność leku (13 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (133 przypadków), w tym najczęściej raportowano: biegunka, nudności i wymioty (kolejno: 53, 50, 29 przypadków).
- zaburzenie krwi i układu chłonnego (101 przypadków), w tym najczęściej raportowano: trombocytopenię (34 przypadków), gorączkę neutropeniczną (30 przypadków) i anemię (17 przypadków);

Food and Drug Administration (FDA)

Odnaleziono informację, że w okresie od lipca 2016 r. do września 2016 r. nie zidentyfikowano żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania Mozobilu, a w tej chwili nie są wymagane żadne działania regulacyjne.

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ADRR)

Odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Mozobil (pleryksafor). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (50 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (38 przypadków);
- zaburzenie krwi i układu chłonnego (26 pacjentów).

Komunikaty bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Mozobil na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych oraz Europejskiej Agencji Leków.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z zapisami 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. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Mozobil u dzieci w wieku 0 do 1 roku oraz w wieku

1 roku do 18 lat z mielosupresją spowodowaną chemioterapią nowotworów złośliwych, która wymaga autologicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

W opinii ekspertów relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest wysoka. Wysokie prawdopodobieństwo skutecznej separacji komórek krwiotwórczych, a tym samym umożliwienie wykonania przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i dalszej skutecznej terapii (opinia własna, ze względu na brak dostępnych danych; opinia ta jest potwierdzona istniejącymi rekomendacjami). Ponadto w opinii eksperta pleryksafor jest lekiem bezpiecznym.

W opinii eksperta korzyść stosowania produktu leczniczego Mozobil przewyższa ryzyko. Wskazuje, że Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest skuteczny w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia.

Ograniczenia

Najważniejszymi ograniczeniami przeprowadzonej analizy jest brak odnalezienia pełnotekstowej publikacji z badania MOZAIC. W analizie oparto się na danych zamieszczonych w rejestrze EU Clinical Trial Register oraz stronie internetowej www.clinicaltrials.gov. Dane z tych źródeł nie prezentują wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, a opracowanie statystyczne dotyczyło pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dodatkowo na niepewność wyników mają wpływ ograniczenia:

- w badaniu MOZAIC wzięli udział również pacjenci z mięsakiem Ewinga oraz neuroblastomą, a więc pacjenci, którzy nie stanowią populacji docelowej w niniejszym raporcie, ponieważ wskazania te zostały już pozytywnie ocenione w ramach RDTL;
- w fazie randomizowanej badania wzięła udział niewielka liczba pacjentów co znacznie ogranicza możliwość wnioskowania;
- uwzględniając szeroko opisane wnioskowane wskazanie, istnieje możliwość, że produkt leczniczy zostanie zastosowany we wskazaniu, które nie zostało wyodrębnione w ramach badań uwzględnionych w analizie. Należy jednak mieć na uwadze, że pleryksafor jest stosowany w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych, co jest niezbędne do przeprowadzenia przeszczepienia, nie jest natomiast stosowany jako aktywne leczenie konkretnej jednostki chorobowej.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze zlecenia Ministra Zdrowia, koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego Mozobil (1 filoka) wynosi ████████ PLN netto (██████ 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 Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (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 NFZ jest jednakowy.

Koszt wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia jest [REDAKTOWANE] niż ten wskazany w Obwieszczeniu MZ oraz komunikacie DGL NFZ. 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 u jednego pacjenta, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu, iż w jednym cyklu pacjent wykorzysta 4 fiołki leku, wynosi:

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

Powyższe koszty uwzględniają, że podczas każdego podania wykorzystana zostanie cała fiołka 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.“.

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 opinii ekspertów klinicznych, publikacji Wachowiak 2018 oraz wytycznych PTOK 2013 określono prawdopodobną liczebność populacji docelowej na 14 przypadków rocznie (wariant minimalny: 10; wariant maksymalny: 18). Uwzględniając powyższe założenie oraz zakładając, że w trakcie 1 cyklu zostaną wykorzystane 4 fiołki leku (4 opakowania), wydatki płatnika publicznego brutto wyniosą zgodnie z Obwieszczeniem MZ/Komunikatem DGL NFZ:

- Wariant minimalny (10 pacjentów): 1 055 981 PLN(cena hurtowa brutto);
- Wariant prawdopodobny (14 pacjentów): 1 478 373 PLN(cena hurtowa brutto);
- Wariant maksymalny (18 pacjentów): 1 900 765 PLN(cena hurtowa brutto).

Ograniczenia

Należy zwrócić uwagę, że powyższe dane dotyczą zastosowania pleryksaforu u wszystkich pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepienia. Tymczasem obecnie w populacji pediatrycznej pleryksafor może być finansowany w ramach RDTL we wskazaniach: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), mięsak Ewinga (ICD-10: C41, ICD-C49.5), 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 polskiej publikacji Wachowiak 2018 wskazano, że przeszczepy autologiczne u dzieci wykonuje się głównie w leczeniu nerwiaka płodowego (neuroblastomy) oraz guza 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 wskazaniem, którzy skorzystaliby z refundacji leku będzie znacznie niższa niż przyjęta w oszacowaniach i może wynosić kilku pacjentów rocznie.

Dodatkowym ograniczeniem są różnice w dawkowaniu w zależności od masy ciała pacjenta, natomiast ze względu na pediatryczną populację, może to nie mieć istotnego wpływu na obliczenia i rzeczywiste koszty płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w tym 1 dotyczącej populacji pediatrycznej:

- ASBMT 2014a oraz 2014b (Stany Zjednoczone) – American Society for Blood and Marrow Transplantation;
- NCI 2019 (Stany Zjednoczone) – National Cancer Institute;
- PTOK 2013 (Polska) – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

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 monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Jednakże wytyczne ASBMT 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.

Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF zalecany jest również w celu zapobiegania niepowodzeniu pierwszej mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia mobilizacji komórek macierzystych. Ponadto wytyczne wskazują, iż pleryksafor zalecany jest również u pacjentów poddawanych remobilizacji. Na schematy remobilizacji składają się: pleryksafor + G-CSF oraz chemomobilizacja + G-CSF + pleryksafor.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4077.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu 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 2019 r., poz.1373. z późn. zm.), na podstawie 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 oraz raportu 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 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.