

## Opinia nr 2/2019

z dnia 17 stycznia 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), 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: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), 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.

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 zbieżny z wnioskiem.

Ponadto opinia otrzymana od jednego z ekspertów klinicznych 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: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), 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**

Mięsak Ewinga (ICD10: C49.5) 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 dotykającą 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 wytyczne kliniczne (PTOK) wskazują, że 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 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 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ , 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 (G-CSF, ang. granulocyte-colony stimulating factor) 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 statut leku sierocego w leczeniu w celu wcześniejszej mobilizacji komórek prekursorowych przed transplantacją komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie nie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym. Należy zwrócić uwagę, że wskazanie w ramach otrzymanego statutu leku sierocego jest szersze niż wskazanie wnioskowane.

### **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 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  $2 \times 10^6$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pegfilgrastimu. Cztery dni później, w związku z niewystarczającym mianem komórek CD34+ (23/ $\mu\text{l}$ ), pacjent przyjmował 1 dawkę 240  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{t}$ ). 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/ $\mu\text{l}$ , 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Liczba komórek CD34 wyniosła 30,16/ $\mu\text{l}$  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 (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ ) x 4d i plerixafor (240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), natomiast u pacjentki #6: G-CSF (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ ) x 11d po etopozydzie (200mg/m<sup>2</sup>) (dzień 1-3) + cyklofosfamid (4g/m<sup>2</sup>) (dzień 1) oraz plerixafor (240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) x 1 dzień.

W wyniku mobilizacji od pacjentki #1 pozyskano  $5,16 \times 10^6$  kom. CD34+ /kg (149 kom./ $\mu\text{l}$ ), natomiast od pacjentki #6 –  $2,4 \times 10^6$  kom. CD34+ /kg (26 kom./ $\mu\text{l}$ ).

#### Vives 2012

Pacjentka była leczona wg protokołu EWING SEOP-2001 (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna, 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 zastosowanie podskórne G-CSF, maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej wynosiła 2/ $\mu\text{l}$ . Druga mobilizacja z chemioterapią (winkrystyna, cyklofosfamid) z następującym podaniem G-CSF poprawiła liczbę komórek CD34+ do 11/ $\mu\text{l}$ , po której

pozyskano  $0,86 \times 10^6$  komórek CD34+/kg. Trzecia mobilizacja wg tego samego schematu była niewystarczająca (liczba CD34+ wyniosła 3/ $\mu$ l). Podano pojedynczą dawkę plerixaforu (240 mg/kg), liczba komórek CD34+ wyniosła 24,5/ $\mu$ l. Pozyskana całkowita liczba komórek wyniosła  $1,38 \times 10^6$  komórek CD34+/kg. Nie obserwowano efektów ubocznych, przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT). W schemacie kondycjonowania użyto busulfanu i melfalanu z następującym wlewem  $2,24 \times 10^6$  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. Brakuje natomiast danych, w zakresie wpływu zastosowania G-CSF na pierwszorzędowe punktu końcowe, takie jak przeżycie całkowite, czy czas do progresji choroby.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie dotyczy.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto wnioskowanej terapii (2 cykle) wynosi [REDAKTOWANE], natomiast koszt brutto wyniesie [REDAKTOWANE].

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 dla plerixaforu wynosi 25 142,40 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 26 399,52 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 2 cykli zostaną wykorzystane 2 opakowania leku, wydatki płatnika publicznego brutto wyniosą od [REDACTED] do [REDACTED].

#### *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 5 wytycznych klinicznych dotyczących 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 18.12.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5677.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD 10: C49.5), 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 3/2019 z dnia 14 grudnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga oraz raportu nr OT.422.49.2018 Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.