



Rekomendacja nr 182/2013

z dnia 30 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), w ramach programu lekowego: „pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca (ICD-10: C81-85, C90)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca.

Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.

Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego, pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, w celu zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztochońności wnioskowanej technologii dla płatnika



publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych z programu nie spełniają tego warunku.

Ocena efektywności kosztowej stosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu nie wypada korzystnie, a proponowany instrument dzielenia ryzyka niewiele poprawia szacowane w analizie wnioskodawcy koszty refundacji.

Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.

Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz przedłożonych przez wnioskodawcę. Zaproponowany RSS tym bardziej nie będzie miał wówczas istotnego wpływu na zmniejszenie kwoty refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.

W przypadku stosowania przez lekarzy PXF w większych ilościach w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego, istnieje zagrożenie, iż określona przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw PXF, nie będzie wystarczająca aby zaspokoić potrzeby świadczeniobiorców.

Zwraca uwagę porównywalny w grupach pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu z placebo (PLC) + G-CSF, odsetek pacjentów z udanym zagnieżdżeniem, przy jednakowej także medianie dni do zagnieżdżenia oraz niemal identyczny procent chorych cechujących się 12-miesięcznym okresem przeżycia.

Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zbadania zasadności objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku, dla produktu leczniczego Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), kod EAN 5909990728473, w ramach programu lekowego „Plerixafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca” (ICD-10:C81-85,C90). Deklarowany poziom odpłatności: [REDACTED]

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa, w przebiegu której dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytów w szpiku. Pacjentów ze szpiczakiem pełnoobjawowym należy kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT(ang. auto-peripheral blood stem cell transplantation) lub do leczenia skojarzoną chemioterapią. Wykonuje się również allo-SCT– jej główną zaletą jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi”.

Chłoniaki nieziarnicze to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Lekami

pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Choroba Hodgkina obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej. Rozwijają się głównie w obrębie węzłów chłonnych. We wczesnych stopniach zaawansowania leczenie polega na podaniu chemioterapii lub radioterapii. Obecnie standardem u pacjentów z nawrotnym/opornym chłoniakiem Hodgkina jest chemioterapia ratunkowa wspomaganą autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych polega na zastąpieniu zmienionego chorobowo szpiku przez komórki pobrane od dawcy. Jego celem jest odtworzenie hematopoezy po zastosowaniu w leczeniu nowotworów hematologicznych mieloblacyjnych dawek chemioterapii lub radioterapii. W auto-HSCT komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie. Procedura ta uznawana jest za bezpieczną, a śmiertelność w zależności od powikłań szacuje się na 0,5-5%. Komórki macierzyste można uzyskać metodą: operacyjną ze szpiku lub metodą aferezy z krwi obwodowej (PBSCT), która jest obecnie częściej stosowana (autoHSCT – 99%). Przed zabiegiem transplantacji niezbędna jest mobilizacja granulocytowym czynnikiem wzrostu G-CSF w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku autoHSCT za liczbę wystarczającą do transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ na 1 kg mc. Przy planowaniu podwójnej procedury autoHSCT dąży się do osiągnięcia 5×10^6 komórek CD34+ na 1 kg mc.

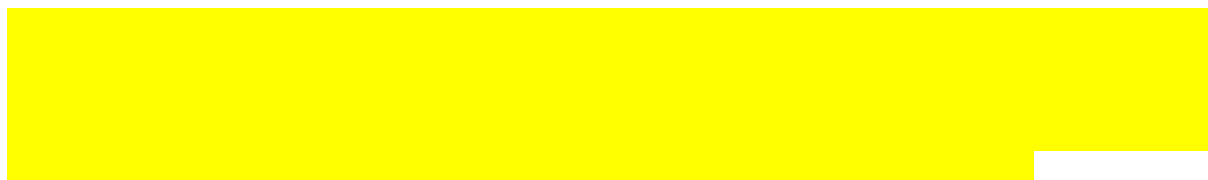
Opis wnioskowanego świadczenia

Pleryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4 (ang. chemokine receptor type 4). Po podaniu pleryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej. Zarejestrowane wskazania do stosowania to zwiększenie mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

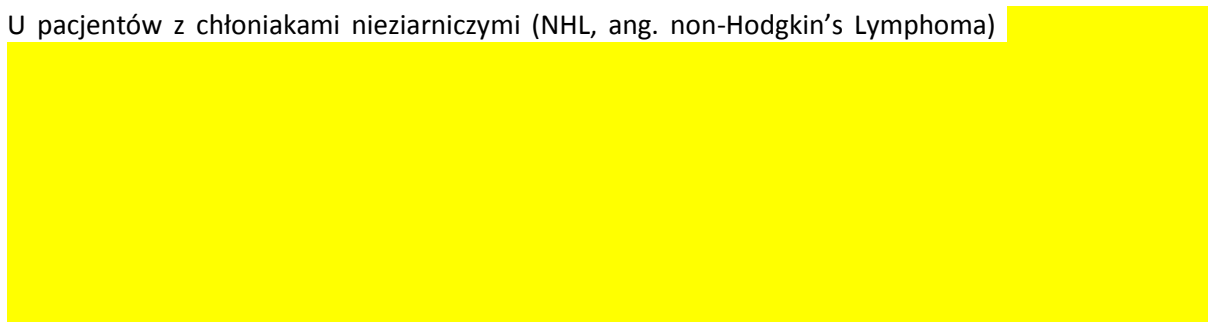
Alternatywna technologia medyczna

Schemat mobilizacji komórek macierzystych do autoHSCT zawiera stosowanie G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) głównie są to filgrastym lub lenograstym. Wśród zalecanych opcji znajduje się także schemat G-CSF + chemioterapia. Pacjenci, u których nie powiodła się pierwsza mobilizacja powinni zastosować schemat G-CSF + pleryksafor lub G-CSF + chemioterapia + pleryksafor.

Skuteczność kliniczna



U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. non-Hodgkin's Lymphoma)



[REDAKTION]

W populacji osób ze szpiczakiem mnogim (MM) [REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Skuteczność praktyczna

[REDAKTION]

Bezpieczeństwo stosowania

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTION]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) stosowanego w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych w krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Populację docelową w analizie stanowią dwie grupy pacjentów: PNM (pacjenci z przewidywanym niepowodzeniem mobilizacji) i NWM (pacjenci z niepowodzeniem mobilizacji). Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności, [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości preparatu pleryksafor, nad technologiami medycznymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu, w związku z powyższym nie zachodzą okoliczności wynikające z art. 13 ust 3.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka nieznacznie wpływa na zmniejszenie szacowanych w analizie wnioskodawcy kosztów refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.

Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 6 rekomendacji refundacyjnych. Odnalezione rekomendacje kliniczne (Alberta Health Services, American Society for Blood and Marrow Transplantation, International Myeloma Working Group, Polska Unia Onkologii, Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) zgodnie stwierdzają, że w mobilizacji komórek krwiotwórczych do autologicznego przeszczepu powinno stosować się czynniki wzrostu kolonii granulocytowych G-CSF (najczęściej wymieniano filgrastym) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Pacjenci, u których nie powiodła się mobilizacja powinni zastosować schemat G-CSF + pleryksafor lub G-CSF + CHT + pleryksafor. Pleryksafor uzyskał pozytywne rekomendacje dot.

finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Plerixafor (Mozobil) w 2010 r. oraz SMC (Scottish Medicines Consortium) i HAS (Haute Autorité de Santé) w 2009 r. Negatywne rekomendacje refundacji pleryksafor otrzymał w 2012 r. od agencji CDEC (The Canadian Drug Expert Committee) i PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) oraz CVZ (Het College voor zorgverzekeringen) w 2010 r. Główną przyczyną wydania negatywnych rekomendacji była niepewność co do efektywności klinicznej i kosztowej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 16.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19116-11/JOS/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), kod EAN 5909990728473 w ramach programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca (ICD-10: C81-85, C90)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”nr

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-19/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”, grudzień 2013