



# ***Mozobil<sup>®</sup> (pleryksafor)***

*w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych  
do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia  
u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym*

***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 1.1**

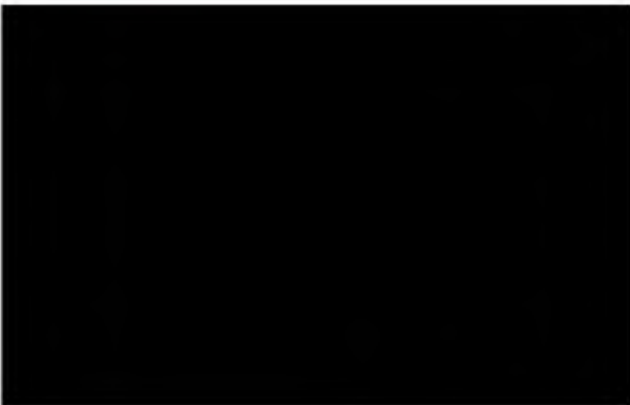
**Kraków 2013**

Mozobil® (pleryksafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim

Wykonawca:



Autorzy:



\* - autor do korespondencji: M



**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Sanofi-Aventis Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 06 grudnia 2013 r.**

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Streszczenie .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Wykaz skrótów.....</b>  | <b>16</b> |
| <b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>  | <b>18</b> |
| 1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego .....  | 19        |
| 1.2 Opis problemu zdrowotnego .....  | 19        |
| 1.2.1 Chłoniaki nieziarnicze oraz chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81-C88).....   | 19        |
| 1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja .....   | 19        |
| 1.2.1.2 Epidemiologia chłoniaków .....   | 22        |
| 1.2.1.3 Etiopatogeneza .....   | 23        |
| 1.2.1.4 Objawy .....   | 24        |
| 1.2.1.5 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego .....  | 25        |
| 1.2.1.6 Diagnostyka oraz rozpoznanie chłoniaka.....  | 26        |
| 1.2.1.7 Leczenie chłoniaków .....  | 26        |
| 1.2.1.7.1 Leczenie chłoniaka Hodgkina .....  | 27        |
| 1.2.1.7.2 Leczenie chłoniaków nieziarniczych.....  | 27        |
| 1.2.1.8 Definicje odpowiedzi na leczenie .....   | 29        |
| 1.2.2 Szpiczak mnogi (ICD-10: C 90.0) .....  | 29        |
| 1.2.2.1 Epidemiologia szpiczaka.....   | 30        |
| 1.2.2.2 Objawy szpiczaka .....   | 31        |
| 1.2.2.3 Diagnostyka oraz rozpoznawanie szpiczaka.....  | 32        |
| 1.2.2.4 Czynniki prognostyczne.....  | 33        |
| 1.2.2.5 Leczenie szpiczaka.....  | 34        |
| 1.2.2.6 Definicje odpowiedzi na leczenie szpiczaka.....  | 35        |
| 1.2.3 Przeszczepienie komórek krwiotwórczych.....  | 36        |
| 1.2.3.1 Mobilizacja komórek krwiotwórczych przed auto-HSCT .....   | 39        |
| 1.2.3.2 Kondycjonowanie oraz przetoczenie komórek krwiotwórczych .....   | 44        |
| 1.2.3.3 Powikłania procedury przeszczepienia .....   | 44        |
| 1.2.3.4 Rokowanie po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.....   | 46        |
| 1.3 Projekt programu lekowego stosowania pleryksaforu u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego z niewystarczającą mobilizacją ..... | 48        |
| 1.3.1 Kryteria kwalifikacji do programu .....  | 49        |
| 1.3.2 Kryteria wyłączenia z programu .....   | 49        |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.4    | Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej .....               | 50 |
| 1.5    | Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej ..... | 52 |
| 1.5.1  | Liczba pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego .....                             | 52 |
| 1.5.2  | Odsetki pacjentów z co najmniej jedną próbą mobilizacji .....                                      | 53 |
| 1.5.3  | Populacja pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem aktualnej mobilizacji (Grupa PNAM) .....        | 53 |
| 1.5.4  | Populacja pacjentów z niepowodzeniem pierwszej mobilizacji (grupa NWM) .....                       | 54 |
| 1.5.5  | Łączna populacja pacjentów kwalifikująca się do programu lekowego .....                            | 54 |
| 1.6    | Obecna praktyka kliniczna – mobilizacja komórek krwiotwórczych przed procedurą auto-HSCT .....     | 56 |
| 1.7    | Opis ocenianej interwencji Mozobil® .....  | 58 |
| 1.7.1  | Zagadnienia rejestracyjne .....  | 58 |
| 1.7.2  | Grupa farmakoterapeutyczna .....   | 58 |
| 1.7.3  | Kod ATC .....  | 59 |
| 1.7.4  | Dostępne preparaty .....   | 59 |
| 1.7.5  | Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne .....  | 59 |
| 1.7.6  | Wskazania .....  | 60 |
| 1.7.7  | Dawkowanie i sposób podawania .....  | 60 |
| 1.7.8  | Przeciwwskazania .....   | 62 |
| 1.7.9  | Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....                              | 62 |
| 1.7.10 | Wpływ na płodność, ciążę i laktację .....  | 64 |
| 1.7.11 | Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji .....                         | 64 |
| 1.7.12 | Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....                                 | 64 |
| 1.7.13 | Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....   | 65 |
| 1.8    | Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania pleryksaforu .....   | 66 |
| 1.9    | Dobór komparatorów celem porównawczej oceny pleryksaforu .....                                     | 68 |
| 1.10   | Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego .....                                   | 72 |
|        | .....  | 72 |
|        | .....  | 72 |
| 1.11   | Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny pleryksaforu .....                                | 76 |
| 1.12   | Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych .....                                    | 78 |
| 1.13   | Zakres analiz .....  | 81 |
| 1.13.1 | Analiza efektywności klinicznej .....  | 81 |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 1.13.2   | Analiza ekonomiczna.....                       | 82         |
| 1.13.3   | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia ..... | 83         |
| <b>2</b> | <b>Piśmiennictwo .....</b>                     | <b>85</b>  |
| <b>3</b> | <b>Załączniki.....</b>                         | <b>90</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>91</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>91</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>91</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>91</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>91</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>91</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>93</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>93</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>98</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>98</b>  |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>106</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>106</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>106</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>107</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>107</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>109</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>109</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>109</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>109</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>109</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>111</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>111</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>114</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>114</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>119</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>119</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>120</b> |
|          | <b>[Redacted]</b> .....                        | <b>120</b> |



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania leku sierocego pleryksaforu (Mozobil) stosowanego w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych (PBSC, *inaczej komórki CD34+*) we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia (auto-HSCT) pacjentom z chłoniakiem (chłoniaki nieziarnicze NHL, z ang. *Non-Hodgkin Lymphoma* lub chłoniak Hodgkina HL, z ang. *Hodgkin Lymphoma*) lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym; MM z ang. *Multiple Myeloma*), u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Oceniany produkt leczniczy Mozobil® 20 października 2004 r. został zaklasyfikowany jako lek sierocy – czyli znajdujący zastosowanie w leczeniu choroby rzadkiej (wpis do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/04/227).

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. (WE nr 141/2000) choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 tysięcy mieszkańców. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba rzadka występuje z częstością  $\leq 5$  przypadków na 10 tysięcy osób (NFZ 10/05/2012).

Choroby rzadkie są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Zatem również

produktu leczniczy Mozobil® należy do leków o priorytetowym znaczeniu, do którego dostęp nie powinien być ograniczony przez brak refundacji.

### Problem zdrowotny

W leczeniu chłoniaków i szpiczaka mnogiego warunkiem wykonania autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych jest zebranie odpowiedniego plonu tych komórek, pozwalającego na odtworzenie funkcji krwiotwórczych, w procesie aferez krwi obwodowej poprzedzonych mobilizacją komórek krwiotwórczych.

Chłoniaki stanowią zróżnicowaną grupę chorób nowotworowych, wywodzących się z komórek układu limfoidalnego, obejmującego limfocyty B, T, NK oraz komórki dendrytyczne. Zasadniczy podział chłoniaków polega na wyróżnieniu dwóch grup: chłoniaka Hodgkina (nazywanego we wcześniejszych klasyfikacjach ziarnicą złośliwą) oraz chłoniaków nieziarniczych.

**Chłoniak Hodgkina (HL; z ang. *Hodgkin Lymphoma*)** to choroba wywołana przez zmutowane komórki limfoidalne, które przybierają postać charakterystycznych komórek Reed-Sternberga oraz Hodgkina. Choroba cechuje się dwoma szczytami zachorowań, pierwszym w wieku od 25 do 30 lat oraz późniejszym, dotyczącym osób w wieku od 45 do 50 lat. Standaryzowany współczynnik rocznej zachorowalności w grupie mężczyzn wynosi 2,1/100 tys. osób, natomiast wśród kobiet 1,9/100 tys. osób.

**Chłoniaki nieziarnicze (NHL; z ang. *non-Hodgkin Lymphoma*)** związane są z klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych na różnych etapach różnicowania. W roku 2008 opublikowana została zmodyfikowana klasyfikacja WHO, porządkująca chłoniaki zgodnie z linią rozwojową komórek macierzystych danego nowotworu.

**Szpiczak mnogi** (syn. plazmocytowy, MM; z ang. *multiple myeloma*) jest rozrostem nowotworowym



wywodzącym się z atypowych plazmacytów szpiku. Choroba lokalizuje się najczęściej w obrębie kości długich oraz płaskich, choć może również występować pozaszpikowo. W warunkach polskich w roku 2010 zarejestrowano 676 przypadków szpiczaka u kobiet oraz 570 przypadków u mężczyzn. Standaryzowane współczynniki zapadalności wynoszą odpowiednio 2,8 oraz 3,3 przypadku/100 tys. rocznie (KRN 2013).

Dla postawienia pełnego rozpoznania niezbędne jest wykonanie badania histopatologicznego całego węzła chłonnego lub fragmentu tkanki przy użyciu technik immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej, badań cytogenetycznych oraz innych badań molekularnych.

W leczeniu nowotworów hematologicznych wyróżnić można trzy zasadnicze fazy terapii:

**Indukcję** – w której niszczone jest większość komórek nowotworu przy pomocy zróżnicowanych schematów terapeutycznych, najczęściej wielolekowej chemioterapii;

**Konsolidację** – w tej fazie zastosowane leczenie ma na celu wyeliminowanie pozostałości nowotworu, często stosowaną metodą jest tutaj przeszczepienie komórek krwiotwórczych (zarówno auto- jak również alo-HSCT);

**Leczenie podtrzymujące** – jego celem jest podtrzymanie remisji po wcześniejszej terapii, polega ono na długotrwałym przyjmowaniu chemioterapeutyków w dawkach znacznie obniżonych w stosunku do tych stosowanych w fazie indukcji.

Wykorzystywane na etapie konsolidacji przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, z ang. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*) stanowi metodę leczniczą zwiększającą szanse uzyskania trwałej remisji oraz wydłużenia czasu przeżycia chorego. Wysokodawkowa chemioterapia z auto-HSCT jest standardową opcją leczniczą u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz w przypadku wznowy chłoniaka nieziarnicznego i Hodgkina. W zależności od źródła komórek krwiotwórczych, będących materiałem przeszczepianym, wyróżnia się przeszczepienie komórek uzyskiwa-

nych z krwi obwodowej (PBSC, z ang. *Peripheral Blood Stem Cells*) oraz tych pozyskiwanych ze szpiku kostnego. Aktualnie podstawowym postępowaniem, dotyczącym blisko 90% przeszczepień w Polsce, jest pozyskiwanie komórek macierzystych z krwi obwodowej. Z uwagi na niską zawartość PBSC we krwi obwodowej, ich pobieranie metodą aferezy poprzedzone jest leczeniem mobilizacyjnym, które zagwarantować ma uzyskanie plonu co najmniej  $2 \times 10^6$  komórek/kg mc., zatem ilość umożliwiającą wykonanie auto-HSCT i regenerację linii granulocytarnej i płytek krwi. Wszystkie schematy leczenia mobilizacyjnego obejmują podawanie czynników wzrostowych (G-CSF, z ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) przed rozpoczęciem aferez celem zwiększenia liczby komórek macierzystych krążących we krwi obwodowej. Schemat mobilizacyjny może obejmować również zastosowanie G-CSF wraz z towarzyszącą chemioterapią – chemiomobilizacja. Chemioterapia wykorzystywana w celu mobilizacji obejmuje schematy stosowane wyłącznie do tego celu lub schematy wykorzystywane w leczeniu choroby podstawowej a ich dodatkowym efektem jest mobilizacja komórek krwiotwórczych.

Pomimo zastosowania tradycyjnych schematów mobilizacji, u znacznego odsetka (około 25% wśród chłoniaków i 5% u chorych ze szpiczakiem) chorych nie udaje się zebrać wymaganego plonu krwiotwórczych komórek macierzystych co opóźnia lub uniemożliwia zastosowanie przeszczepienia w procesie leczenia, a zatem uzyskania trwałej remisji choroby i wydłużenia przeżycia.

U chorych, u których nie powiodła się wcześniejsza próba mobilizacji, lub u których w trakcie aktualnej prowadzonej mobilizacji (na podstawie liczby komórek macierzystych krążących we krwi obwodowej) przewiduje się jej niepowodzenie, przed rozpoczęciem aferez dodaje się pleryksafor do prowadzonego tradycyjnego schematu mobilizacji (z wykorzystaniem G-CSF lub G-CSF w połączeniu z chemioterapią), celem zwiększenia prawdopodobieństwa zebrania wymaganego plonu krwiotwórczych komórek macierzystych, a zatem także prawdopodobieństwa wykonania przeszczepienia autologicznego, zabiegu ratującego życie pacjentów.



## Projekt programu lekowego

**W**prowadzenie w Polsce refundacji pleryksaforu w ramach programu lekowego, kierowanego do pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), u których mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych przed planowanym autologicznym przeszczepieniem jest niewystarczająca pozwoli na zwiększenie dostępności do skutecznego leku pacjentom, którzy odniosą z terapii największe korzyści. Zgodnie z projektem Programu, kryteria kwalifikacji obejmują (*PPL Mozobil 2013*):

- A) Tzw. „**potwierdzonych złych mobilizantów**” tj. pacjentów, u których przewidywane jest niepowodzenie aktualnej mobilizacji (**PNAM**). Są to pacjenci, którzy:
- otrzymali właściwe leczenie mobilizacyjne (G-CSF w dawce  $\geq 10 \mu\text{g/kg}$  jeśli stosowany sam lub  $\geq 5 \mu\text{g/kg}$  po chemioterapii) a mimo tego:
  - maksymalna liczba kom. CD34+ we krwi obwodowej wynosi  $<10/\mu\text{L}$  w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF.
- B) Tzw. „**nieudanych mobilizantów**” tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem (**NWM**).

Kryteria włączenia pacjentów do leczenia pleryksaforem to:

1. Rozpoznanie: MM, HL, NHL;
2. Planowane wykonanie auto-HSCT;
3. Identyfikacja pacjenta jako „potwierzonego złego mobilizanta” lub „nieudanego mobilizanta” wg w/w kryteriów.

## Obecna praktyka kliniczna

**W** mobilizacji komórek krwiotwórczych (PBSC) stosowane są zarówno metody opierające się na podawaniu G-CSF (filgrastim, lenograstim), jak również bardziej złożone schematy postępowania, wykorzystujące powyżej wymienione czynniki wzrostowe oraz chemioterapię (*Dmoszyńska 2012*). Pełny opis stosowanych schematów leczenia opisany jest w podpunkcie dot. doboru komparatorów poniżej.

Stosowanie pleryksaforu w warunkach polskich oceniane było w praktyce w programie charytatywnym producenta Mozobilu (CUP, z ang. *Compassionate Use Program*), który umożliwił wybranym pacjentom bezpłatny dostęp do leku. Program objął 61 chorych, leczonych w 11 polskich ośrodkach hematologicznych, z których 23 postawione miało rozpoznanie MM, 20 – NHL, a 18 – HL.

## Opis ocenianej interwencji

**P**leryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ , inna nazwa CXCL12). Po podaniu pleryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotentnych. Po podaniu pleryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejścia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

Produkt Mozobil (pleryksafor) w skojarzeniu z G-CSF jest stosowany do zwiększenia 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.

Leczenie produktem leczniczym Mozobil powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii. Procedury mobilizacji komórek i aferezy należy wykonywać we współpracy z ośrodkiem onkologicznym lub hematologicznym dysponującym odpowiednim doświadczeniem i możliwością prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Stosowanie pleryksaforu rozpoczyna się **po 4 dniach** wprowadzającego leczenia **G-CSF**. Dawka leku **obliczana jest na podstawie masy ciała pacjenta**. **Począwszy od 4. dnia** cyklu pleryksafor podawany jest **do czasu uzyskania odpowiedniego plonu komórek macierzystych**, stwarzającego możliwość skutecznego ich przeszczepienia, tj.  $2 \times$

10<sup>6</sup> komórek/kg mc. biorcy, ale nie dłużej niż przez 4 kolejne dni.

## Dobór komparatorów

Celem zwiększenia liczby krążących obwodowo komórek macierzystych przeprowadza się zabiegi mobilizacji. Tradycyjny schemat mobilizacji zawsze zawiera zastosowanie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów – G-CSF (w Polsce dostępne są dwa refundowane preparaty G-CSF, w których przypadku wśród wskazań rejestracyjnych zawarta jest mobilizacja komórek krwiotwórczych – filgrastim i lenograstim). Pierwszym czynnikiem wykorzystywanym do mobilizacji był czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF, ale jego preparaty są w Polsce niedostępne.

Obok zastosowania G-CSF w monoterapii możliwe jest również zastosowanie G-CSF wraz z chemioterapią, jako protokołu mobilizacyjnego. Chemioterapia wykorzystywana w celu mobilizacji obejmuje schematy stosowane wyłącznie do tego celu lub schematy wykorzystywane w leczeniu choroby podstawowej, a ich dodatkowym efektem jest mobilizacja komórek krwiotwórczych. Wytyczne PUO precyzują dwa schematy terapii stosowane w leczeniu mobilizującym w przypadku szpiczaka mnogiego. Obejmują one schemat **G-CSF + cyklofosfamid** (dodatkowo mesna jako ochrona przed kwotocznym zapaleniem pęcherza w związku z zastosowaniem cyklofosfamid), oraz **G-CSF + etopozyd**. Zastosowanie cyklofosfamid w skojarzeniu z G-CSF jest najczęstszym schematem chemiomobilizacji, zwłaszcza w przypadku szpiczaka i chemioterapii dedykowanej tylko przeprowadzeniu mobilizacji. Inne schematy obejmują podanie etopozydu lub arabinozydu cytozyny w dużych dawkach w połączeniu z G-CSF. W przypadku chorych na chłoniaka, najczęściej wykorzystuje się schematy chemioterapii indukcyjnej lub ratunkowej z G-CSF – np. DHPA (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, cytarabina, cisplatyna, metyloprednizolon), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## Populacja docelowa

Warunkiem koniecznym wykonania autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych jest zebranie ich odpowiedniej liczby w ramach aferez krwi obwodowej. Przed wykonaniem aferez przeprowadza się procedurę mobilizacyjną, mającą na celu zwiększenie liczby krążących we krwi obwodowej komórek krwiotwórczych. Pomimo zastosowania tradycyjnych schematów mobilizacji z użyciem G-CSF oraz G-CSF w połączeniu z chemioterapią (chemiomobilizacja) u znacznego odsetka chorych nie udaje się zebrać wymaganego plonu komórek krwiotwórczych (około 25% wśród chłoniaków i 5% u chorych ze szpiczakiem). Uniemożliwia to lub opóźnia zastosowanie standardowego postępowania zwiększającego prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej remisji i wydłużenia przeżycia całkowitego.

Pleryksafor znajduje zastosowanie u chorych, u których mobilizacja komórek macierzystych jest niewystarczająca, zwiększa zatem prawdopodobieństwo zebrania wymaganego plonu, a w następstwie wykonanie przeszczepienia autologicznego i prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej remisji i wydłużenia przeżycia całkowitego.

Definicję populacji docelowej oparto na charakterystyce produktu leczniczego, uwzględniając dodatkowo kryteria niepowodzenia mobilizacji zawarte w projekcie programu lekowego uzgodnionego z ekspertami klinicznymi. Populacja docelowa obejmuje zatem chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), wymagający mobilizacji komórek macierzystych celem ich pobrania i następnie autologicznego przeszczepienia, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca, obejmując „potwierdzonych złych mobilizantów”, tj. pacjentów, u których przewiduje się niepowodzenie aktualnie trwającej mobilizacji na podstawie liczby krążących we krwi obwodowej krwiotwórczych komórek macierzystych (<10 komórek CD34+/ $\mu$ l krwi obwodowej), oraz „nieudanych mobilizantów”, tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem.

Przy uwzględnieniu liczby chorych z rozpoznaniem chłoniaka oraz szpiczaka mnogiego (odpowiednio 3411 oraz 1246 osób w roku 2010 wg Krajowego Rejestru Nowotworów),

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Dobór punktów końcowych

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, w raporcie oceniane powinny być efekty zdrowotne stanowiące istotne klinicznie punkty końcowe. Wykonanie przeszczepienia autologicznego jest standardowym postępowaniem u

chorych ze szpiczakiem mnogim oraz w przypadku nawrotu chłoniaków nieziarniczych lub Hodgkina, dzięki czemu zwiększa się prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji i wydłużenie przeżycia chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] co warunkuje skuteczność procedury ich przeszczepienia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pleryksaforu w leczeniu mobilizującym przed planowanym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych u chorych na chłoniaki lub szpiczaka mnogiego, [REDACTED]

[REDACTED]

Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011) oraz zgodnie z minimalnymi wymaganiami, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczo-

wych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- Populacja (**P**, z ang. *population*) – chorzy z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), wymagający mobilizacji komórek macierzystych celem ich pobrania i następnie autologicznego przeszczepienia, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca, obejmując „potwierdzonych złych mobilizantów”, tj. pacjentów, u których aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, oraz „nieudanych mobilizantów”, tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem;
- Interwencja (**I**, z ang. *intervention*) – pleryksafor w postaci wstrzyknięć podskórnych podawany w skojarzeniu z G-CSF (w tym w skojarzeniu z G-CSF i chemioterapią – chemiomobilizacja);
- Komparatory (**C**, z ang. *comparison*) – [redacted]
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O**, z ang. *outcome*) – [redacted]

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

**A** analiza ekonomiczna – [redacted]

[redacted]

Ocena ekonomiczna stosowania pleryksaforu (Mozobil) powinna uwzględniać porównanie ze scenariuszem, w którym lek ten nie byłby refundowany, i w związku z tym nie byłby stosowany na jakimkolwiek etapie leczenia u tych chorych.

[redacted]

Analiza ekonomiczna powinna mieć charakter analizy kosztów użyteczności zmierzającej do określenia wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (zł/QALY), lub gdyby dane na temat użyteczności stanów zdrowia u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka okazały się niedostępne lub mało wiarygodne, możliwe jest ograniczenie się do analizy kosztów efektywności z oceną inkrementalnego kosztu dodatkowego roku życia (zł/LYG).

Ze względu na postępujący mimo leczenia charakter choroby, zwykle kończącej się przedwczesnym zgonem chorego, wskazane jest przyjęcie w analizie dożywotniego horyzontu czasowego. [redacted]

[redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej możliwe jest skonstruowanie modelu *de novo* bądź wykorzystanie istniejących, wiarygodnych modeli farmakoekonomicznych po ich adaptacji do polskich warunków. [REDACTED]

[REDACTED]

Zakładając, że produkt Mozobil® będzie finansowany w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012) w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W sytuacji, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W celu zidentyfikowania innych modeli dotyczących tego samego problemu należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych w rozważanym wskazaniu. Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycz-

nych (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

**A**naliza wpływu na system ochrony zdrowia – zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu Mozobil® w ramach programu lekowego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zgodnie z którym pleryksafor nie jest refundowany; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po objęciu produktu Mozobil® programem lekowym.

W pierwszej kolejności (na podstawie polskich danych epidemiologicznych i, w razie potrzeby, opinii polskich ekspertów klinicznych) należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu, z uwzględnieniem rozpatrywanych podgrup: chorzy z chłoniakami (NHL/HL), chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym (MM [REDACTED])

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych schematów mobilizacji komórek krwiotwórczych w wyróżnionych grupach chorych w Polsce, [REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów – koszty mobilizacji komórek krwiotwórczych [REDACTED]



Mozobil® (pleryksafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## Wykaz skrótów

|           |   |
|-----------|---|
| ABVD      | schemat chemioterapii zawierający adriamycynę (A), bleomycynę (B), winblastynę (V), dakarbazynę (D).                                |
| AHS       | <i>Alberto Health Services</i>  |
| alo-HSCT  | alogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. <i>alogenic hematopoietic stem cell transplantation</i> )                |
| AML       | ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> )   |
| ARDS      | zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (z ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> )                               |
| auto-HSCT | autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )             |
| CD        | antygen różnicowania komórkowego (z ang. <i>Cluster of Differentiation</i> )  |
| CFU-GM    | komórki prekursorowe szeregu granulocytów i monocytów (z ang. <i>colony forming unit - granulocytes and macrophages</i> )           |
| CFU-S     | komórki tworzące kolonie w śledzionie (ang. <i>colony forming units – spleen</i> )  |
| CHOP      | schemat chemioterapii zawierający cyklofosamid (C), doksorubicynę (H, Hydroxydaunomycyna), winkrystynę (O, Oncovin) i prednizon (P) |
| CMV       | cytomegalowirus (z ang. <i>Cytomegalovirus</i> )  |
| CR        | remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i> )   |
| DHAP      | chemioterapia zawierająca deksametazon, cytarabinę, cisplatynę  |
| DLBCL     | chłoniak z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )  |
| EBV       | wirus Ebstein-Barr (z ang. <i>Ebstein-Barr Virus</i> )  |
| ECOG      | Eastern Cooperative Oncology Group  |
| ESMO      | <i>European Society for Medical Oncology</i>  |
| G-CSF     | czynnik wzrostu granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-stimulating Factor</i> )   |
| GvL       | reakcja przeszczepu przeciwko białaczce (z ang. <i>Graft versus Leukoemia</i> )   |
| GvM       | reakcja przeszczepu przeciwko szpiczakowi (z ang. <i>Graft versus Myeloma</i> )   |
| HHV-6     | Wirus herpes 6 (z ang. <i>Human Herpes Virus</i> )  |
| HIV       | ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )   |
| HL        | chłoniak Hodgkina (z ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i> )   |
| HLA       | antygeny zgodności tkankowej (z ang. <i>Human leukocyte antigen</i> )   |
| HSC       | krwiotwórcze komórki macierzyste (z ang. <i>Haematopoietic Stem Cells</i> )   |
| HSC       | macierzyste komórki krwiotwórcze (z ang. <i>Haematopetic Stem Cells</i> )   |
| HSCT      | przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )                                     |
| HTLV      | wirus ludzkiej białaczki z komórek T (z ang. <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus</i> )  |
| ICE       | chemioterapia zawierająca ifosfamid, karboplatynę, etopozyd   |
| IGEV      | chemioterapia zawierająca ifosfamid, mesnę, gemcytabinę, winorelbina, prednisolon   |
| IPI       | międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (z ang. <i>International Prognostic Index</i> )   |
| ISS       | międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (z ang. <i>International Staging System</i> )   |
| KRN       | Krajowy Rejestr Nowotworów  |

|                      |  |
|----------------------|--|
| KT                   | komputerowa tomografia   |
| LDH                  | dehydrogenaza kwasu mlekowego (z ang. <i>Lactic acid dehydrogenase</i> )   |
| LDHL                 | postać chłoniaka Hodgkina z zanikiem limfocytów (z ang. <i>Lymphocyte Depleted Hodgkin Lymphoma</i> )                              |
| LRCHL                | postać chłoniaka Hodgkina bogata w limfocyty (z ang. <i>Lymphocyte Rich, Classic Hodgkin Lymphoma</i> )                            |
| MALT                 | tkanka limfatyczna błon śluzowych (z ang. <i>Mucosa associated lymphoid tissue</i> )   |
| MCHL                 | postać mieszana chłoniaka Hodgkina (z ang. <i>Mixed Cellularity Hodgkin Lymphoma</i> )   |
| MM                   | szpiczak mnogi (z ang. <i>Multiple Myeloma</i> )   |
| MOFP                 | schemat chemioterapii zawierający mechloreتامinę (M), winkrystynę (preparat Oncovin), prokarbazynę (P), prednizon (P)              |
| PNAM                 | chorzy, u których przewiduje się niepowodzenie aktualnie prowadzonej mobilizacji   |
| NCCN                 | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>   |
| NHL                  | chłoniak nieziarniczny (z ang. <i>non-Hodgkin Lymphoma</i> )   |
| NICE                 | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>   |
| NK                   | komórki Naturalni Zabójcy (z ang. <i>Natural Killer</i> )  |
| NLPHL                | postać guzkowa chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów (z ang. <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma</i> )           |
| NSHL                 | postać chłoniaka Hodgkina o typie stwardnienia guzkowego (z ang. <i>Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma</i> )                       |
| NWM                  | populacja, w której niepowodzeniem zakończyła się wcześniejsza mobilizacja   |
| OB                   | odczyn Biernackiego  |
| PBSC                 | progenitorowe komórki krwi obwodowej (z ang. <i>Peripheral Blood Stem Cells</i> )  |
| PBSCT                | przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej (z ang. <i>Peripheral Blood Stem Cell Transplantation</i> )                   |
| PD                   | progresja choroby (z ang. <i>Progression of Disease</i> )  |
| PR                   | remisja częściowa (z ang. <i>Partial Remission</i> )   |
| rh-G-CSF<br>rHuG-CSF | rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (z ang. <i>recombinant human granulocyte colony stimulating factor</i> ) |
| rh-G-CSF             | rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (z ang. <i>recombinant human granulocyte colony stimulating factor</i> ) |
| sCR                  | „przekonująca” odpowiedź całkowita (z ang. <i>stringent Complete Response</i> )  |
| SD                   | choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i> )   |
| V <sub>d</sub>       | objętość dystrybucji (z ang. <i>Volume of Distribution</i> )   |

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania leku sierocego pleryksaforu (Mozobil) stosowanego do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych (PBSC) we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia (auto-HSCT) pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Należy podkreślić, że 20 października 2004 r. produkt leczniczy Mozobil® zawierający pleryksafor został zaklasyfikowany jako lek sierocy – czyli znajdujący zastosowanie w leczeniu choroby rzadkiej (wpis do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/04/227). Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. (*WE nr 141/2000*) choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 tysięcy mieszkańców. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba rzadka występuje z częstością  $\leq 5$  przypadków na 10 tysięcy osób (*NFZ 10/05/2012*).

## 1.2 Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1 Chłoniaki nieziarnicze oraz chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81-C88)

#### 1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki stanowią zróżnicowaną grupę chorób nowotworowych, wywodzących się z komórek układu limfoidalnego, obejmującego limfocyty B, T, NK oraz komórki dendrytyczne (*Walewski 2011*). Poszczególne jednostki chorobowe z tej grupy cechuje zróżnicowany obraz histologiczny, przebieg kliniczny, odpowiedź na stosowane leczenie oraz rokowanie. Zasadniczy podział chłoniaków polega na wyróżnieniu dwóch grup: chłoniaka Hodgkina (nazywanego we wcześniejszych klasyfikacjach ziarnicą złośliwą) oraz chłoniaków nieziarniczych (*Campo 2011*). **Chłoniak Hodgkina (HL; z ang. *Hodgkin Lymphoma*)** to choroba wywołana przez zmutowane komórki limfoidalne, które przybierają postać charakterystycznych komórek Reed-Sternberga oraz Hodgkina (*Meder 2011*). Z kolei **chłoniaki nieziarni-**



**cze (NHL; z ang. Non-Hodgkin Lymphoma)** związane są z klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych na różnych etapach różnicowania. W roku 2008 opublikowana została zmodyfikowana klasyfikacja WHO, porządkująca chłoniaki zgodnie z linią rozwojową komórek macierzystych danego nowotworu. Jej uproszczoną postać zestawiono w poniższej tabeli (Smolewski 2010).

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek B, T oraz NK wg WHO (Smolewski 2010, zmodyfikowane)

| Klasyfikacja WHO   |  |  |
|--|--|--|
| Rozrosty nowotworowe z komórek B   | Rozrosty nowotworowe z komórek T, NK   | Chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma – HL)  |
| Przewlekła białaczka limfocyto-wa/chłoniak z małych limfocytów B   | Białaczka prolimfocytowa z komórek T   | Węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (z ang. <i>nodular lymphocyte predominant HL – NLPHL</i> )   |
| Białaczka prolimfocytowa z komórek B   | Białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości                     | Klasyczny chłoniak ziarniczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2)(z ang. <i>nodular sclerosis HL - NSHL</i>)</li> <li>• bogaty w limfocyty (z ang. <i>lymphocyte rich classic HL - LRHL</i>)</li> <li>• mieszanokomórkowy (z ang. <i>mixed cellularity HL - MCHL</i>)</li> <li>• zubożony w limfocyty (z ang. <i>lymphocyte depleted HL - LDHL</i>)</li> </ul> |
| Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B   | Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK                              |  |
| Białaczka włochatokomórkowa  | Agresywna białaczka z komórek NK   |  |
| Śledzionowa białaczka/chłoniak, niesklasyfikowane <ul style="list-style-type: none"> <li>• Śledzionowy chłoniak z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony</li> <li>• Wariant białaczki włochatokomórkowej</li> </ul> | Uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV-dodatnich komórek T       |  |
| Chłoniak limfoplazmocytowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• makroglobulinemia Waldenströma</li> </ul>   | Chłoniak podobny do <i>Hydroa vacciniforme</i> (fotodermatoza wieku dziecięcego) |  |
| Szpiczak plazmocytowy  | Chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+)                                |  |
| Odosobniony plazmocytoma kości   | Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy                                  |  |
| Plazmocytoma pozakostny  | Chłoniak z komórek T, typ jelitowy   |  |
| Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT (z ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> )  | Chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T                                       |  |
| Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B   | Chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej                      |  |



| Klasyfikacja WHO  |  |   |
|---|--|---|
| Rozrosty nowotworowe z komórek B  | Rozrosty nowotworowe z komórek T, NK   | Chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma – HL) |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Dziecięcy chłoniak strefy brzeżnej</li> </ul>  |  |   |
| Chłoniak grudkowy <ul style="list-style-type: none"> <li>Dziecięcy chłoniak grudkowy</li> </ul>   | Ziarniniak grzybiasty  |   |
| Pierwotny skórny chłoniak centrum grudki  | Zespół Sezary’ego  |   |
| Chłoniak grudkowy z lokalizacją jelitową  | Pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T z receptorem gamma-delta               |   |
| Chłoniak z komórek płaszczka  | Pierwotny chłoniak skóry z agresywnych cytotoksycznych komórek T CD8+, z tropizmem do naskórka |   |
| Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (z ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified</i> , DLBCL-NOD) <ul style="list-style-type: none"> <li>Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL)</li> <li>DLBCL bogaty w komórki T/histiocyty</li> <li>Pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych</li> <li>DLBCL EBV-dodatni ludzi starszych</li> </ul>   | Pierwotny chłoniak skóry z małych/średnich komórek T CD4+                                      |   |
| Inne chłoniaki z dużych komórek B <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotny śródpiersiowy chłoniak z dużych komórek B</li> <li>Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B</li> <li>Ziarniniakowatość chłoniakowata (<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>)</li> <li>Chłoniak z dużych komórek B skojarzony z przewlekłym zapaleniem</li> <li>Chłoniak z dużych komórek B ALK+</li> <li>Chłoniak rozwijający się w wieloogniskowej chorobie Castleman’a skojarzonej z infekcją HHV-8</li> <li>Chłoniak plazmoblastyczny</li> <li>Chłoniak pierwotny wysiękowy</li> </ul> | Chłoniak z komórek T bez dodatkowej charakterystyki  |   |
| Przypadki graniczne <ul style="list-style-type: none"> <li>„pomiędzy DLBCL a chłoniakiem Burkitt’a”</li> <li>„pomiędzy DLBCL a klasyczną postacią chłoniakiem Hodgkina”</li> </ul>  | Chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T   |   |

| Klasyfikacja WHO                 |   |   |
|----------------------------------|---|---|
| Rozrosty nowotworowe z komórek B | Rozrosty nowotworowe z komórek T, NK  | Chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma – HL) |
| na”                              |   |   |
| Chłoniak Burkitt’a               | Chłoniak z dużych komórek: <ul style="list-style-type: none"><li>• ALK-dodatnich</li><li>• ALK-ujemnych</li></ul> |   |

Komórki chłoniaków cechuje obecność specyficznych **antygenów powierzchniowych**, oznaczanych skrótem **CD** (z ang. *cluster of differentiation*), które można zidentyfikować metodami immunohistochemicznymi. Odpowiednia kombinacja molekuł CD na powierzchni komórek (tzw. **immunofenotyp**) pozwala na zakwalifikowanie chłoniaka do danej kategorii diagnostycznej (np. CD15+, CD30+ w HL). Dalsze informacje dotyczące immunofenotypowania zaprezentowano w podrozdziale dotyczącym diagnostyki chłoniaków (*Meder 2011, Walewski 2011*).

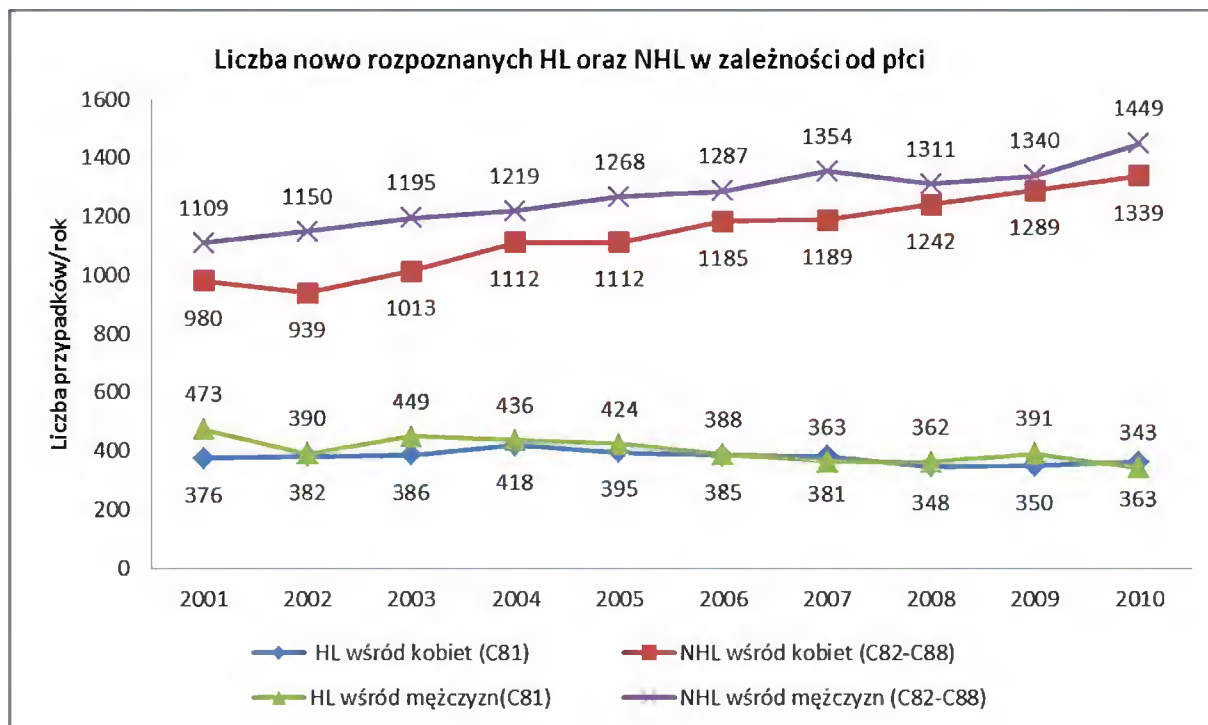
### 1.2.1.2 Epidemiologia chłoniaków

Przeprowadzony został szybki przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, obejmujący bazy informacji medycznych *Medline* przez *PubMed* oraz *Embase*. W szczególności poszukiwano współczynników zapadalności i rozpowszechnienia w Polsce stanu klinicznego wskazanego we wniosku. Poniżej przedstawiono odnalezione dane.

**Chłoniak Hodgkina** (HL; z ang. *Hodgkin Lymphoma*) cechuje się dwoma szczytami zachorowań, pierwszym w wieku od 25 do 30 lat oraz późniejszym, dotyczącym osób w wieku od 45 do 50 lat. Standaryzowany współczynnik rocznej zachorowalności w grupie mężczyzn wynosi 2,1/100 tys. osób, natomiast wśród kobiet 1,9/100 tys. osób. Standaryzowane współczynniki umieralności to 1,1/100 tys./rok w grupie mężczyzn oraz 0,9/100 tys./rok w grupie kobiet (*Meder 2011*). Zachorowalność na **chłoniaki nieziarnicze** jest zróżnicowana i zawiera się w przedziale od 0,1 do 2,9/100 tys. osób rocznie, w zależności od jego typu (*KRN 2013*). Szacuje się, że w Polsce nowotwory układu limfoidalnego występują u około 8 000 osób rocznie, co stanowi około 5% ogółu nowotworów (*Walewski 2011*).

Szczegółowe dane dotyczące liczby zarejestrowanych przypadków chłoniaka Hodgkina (kod rozpoznania C81) oraz chłoniaków nieziarniczych (kody C82 do C88), pochodzące z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 2001 do 2010 zestawiono w postaci wykresu poniżej.

Wykres 1. Liczba zarejestrowanych przypadków HL oraz NHL w zależności od płci w latach 2001-2010 wg KRN (KRN 2013).



Na nowotwory z grupy chłoniaków częściej chorują mężczyźni. Większość NHL wywodzi się z limfocytów B (około 86%), w mniejszym stopniu z komórek T oraz NK, odpowiednio 12% oraz 2% (Warzocha 2012). O ile w przypadku chłoniaka Hodgkina obserwowana jest stabilizacja liczby nowych rozpoznaw, to należy zwrócić uwagę na wzrastającą liczbę przypadków NHL. Przyczyna tego zjawiska nie została dotychczas jednoznacznie określona (Warzocha 2012).

### 1.2.1.3 Etiopatogeneza

Etiologia chłoniaka Hodgkina pozostaje niewyjaśniona. Pod uwagę brane są zarówno możliwości wyzwalania choroby przez infekcję wirusową, jak również podłoże genetyczne obserwowanych zmian, pierwotne zaburzenia immunologiczne, immunosupresja oraz promieniowanie jonizujące. Za rolę wirusa Ebstein-Barr (EBV) przemawia jego stosunkowo wysoka częstość występowania w materiale histologicznym, która stwierdzana jest w 15-30% przypadków NSHL oraz 60-70% MCHL. Obok EBV potencjalnym czynnikiem zakaźnym, mogącym wpływać na rozwój chłoniaka Hodgkina, są wirusy HTLV-I, HTLV-II, HHV-6 oraz CMV (Meder 2011).

W przypadku większości chłoniaków nieziarnicznych etiologia również pozostaje niezbadana. Dotychczas udowodniono przyczynowy związek czynników środowiskowych, niektórych infekcji oraz czynników immunologicznych (Warzecha 2012).

Zwiększona w stosunku do średniej populacyjnej zachorowalność na NHL obserwowana jest u osób przewlekłe eksponowanych na związki stosowane w przemyśle petrochemicznym oraz pracujących przy środkach ochrony roślin (herbicydy). Z kolei czynniki infekcyjne, które w sposób częstszy stwierdzano u chorych na NHL to ludzki wirus limfocytotropowy (z ang. *Human T-cell leukemia/lymphoma virus Type I* – HTLV-I) który występuje u pacjentów chorujących na chłoniaka z komórek T, wirus Ebstein Barr (EBV) stwierdzany u większości chorych na chłoniaka Burkitt'a czy ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), który często w przebiegu infekcji wiąże się z występowaniem NHL, szczególnie na etapie rozwoju AIDS (Warzecha 2012, Walewski 2011).

#### 1.2.1.4 Objawy

Objawy chłoniaków mogą mieć charakter ogólny, jak również być związane z lokalizacją guza i wynikać z jego bezpośredniego wpływu na otaczające struktury.

Zarówno w przebiegu NHL jak i HL stwierdzane jest powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), które mogą z czasem tworzyć pakiety. Typowo powiększone węzły chłonne nie są bolesne, jednak w przebiegu HL mogą występować bóle po spożyciu alkoholu. Z powodu masywnej limfadenopatii śródpiersia, obok kaszlu oraz duszności mogą występować objawy ucisku na główne pnie naczyniowe klatki piersiowej:

- zespół żyły próżnej górnej – obrzęki kończyn górnych oraz górnej części tułowia, wypełnienie żył szyjnych
- cechy zastoju w krążeniu trzewnym – utrata łaknienia, uczucie wypełnienia jamy brzusznej, obrzęki kończyn dolnych.

W przypadku pozawęzłowej lokalizacji chłoniaka występować mogą bóle brzucha, żółtaczka (przy zajęciu wątroby), duszność i wysięki w jamach opłucnowych, a w przypadku zajęcia centralnego systemu nerwowego objawy ciasnoty wewnątrzczaszkowej (Warzecha 2012).

Często stwierdzane są również objawy ogólne pod postacią uczucia osłabienia, nawracających stanów podgorączkowych, utraty masy ciała lub nadmiernej potliwości (w przypadku HL szczególnie nocą, p. niżej „objawy B”) (Warzecha 2012, Meder 2011).

W przebiegu chłoniaków mogą występować nieprawidłowości morfologii krwi obwodowej, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w osoczu, zmiany proteinogramu oraz inne nieprawidłowości w badaniach dodatkowych (Warzecha 2012).

### 1.2.1.5 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania zarówno w przypadku chłoniaka Hodgkina jak również NHL określa się na podstawie kryteriów z Ann Arbor, które szczegółowo zestawiono w poniższej tabeli. Ocenę stopnia zaawansowania uzupełnia się o informację dotyczącą tzw. „objawów B”, do których zaliczamy (Walewski 2011):

- gorączkę > 38°C bez uchwytnej przyczyny, utrzymującą się co najmniej 2 tygodnie;
- poty nocne;
- utratę co najmniej 10% masy ciała w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe kryteria pozwalające określić stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych oraz chłoniaka Hodgkina zestawiono w poniższej tabeli (Meder 2011).

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych oraz chłoniaka Hodgkina wg Ann Arbor (Meder 2011).

| Chłoniaki nieziarniczne |   | Chłoniak Hodgkina     |  |
|-------------------------|---|-----------------------|--|
| Stopień zaawansowania   | Charakterystyka   | Stopień zaawansowania | Charakterystyka  |
| I/IE                    | zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub pozalimfatycznego (IE)  | I                     | zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (śledziony, grasicy, pierścienia Waldeyera)            |
| II/IIIE                 | zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE) | II                    | zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych i/lub narządów limfatycznych po tej samej stronie przepony                  |
| III/IIIE                | zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu towarzyszyć może zajęcie narządu pozalimfatycznego (IIIE)                 | III                   | zajęcie grup węzłów chłonnych i/lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony                                    |
|                         |   | IIIA                  | zajęcie węzłów chłonnych wewnątrz śledziony i/lub wątroby i trzewnych  |
|                         |   | IIIB                  | zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych i/lub biodrowych i kręzkowych   |
| IV                      | roziane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych  | IV                    | roziane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych |



Jeżeli chłoniak nieziarniczny wykazuje obecność pozawęzłową, stadium oznacza się dodatkową literą E, natomiast w przypadku stwierdzenia „objawów B”, dodatkową literą B.

#### 1.2.1.6 Diagnostyka oraz rozpoznanie chłoniaka

W przypadku stwierdzenia objawów nasuwających podejrzenie chłoniaka, wskazane jest wykonanie panelu badań, począwszy od szczegółowej oceny klinicznej, przez oznaczenia laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH) oraz badania obrazowe (zdjęcie RTG klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, tomografia komputerowa) do diagnostyki inwazyjnej, w szczególności biopsji chirurgicznej podejrzanego węzła chłonnoego lub fragmentu tkanki. W części przypadków konieczne jest wykonanie punkcji lędźwiowej celem oceny płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem zajęcia przez proces chorobowy ośrodkowego układu nerwowego oraz biopsja szpiku kostnego z oceną mielogramu (Walewski 2011).

Dla postawienia kompletnego rozpoznania niezbędne jest wykonanie badania histopatologicznego całego węzła chłonnoego lub fragmentu tkanki przy użyciu technik immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej, badań cytogenetycznych oraz innych badań molekularnych (Walewski 2011).

Ocena immunohistochemiczna pozwala na różnicowanie chłoniaka ze zmianami odczynowymi lub nowotworami pochodzenia nabłonkowego (obecność łańcuchów lekkich  $\kappa$  i  $\lambda$ , cytokeratyny). Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych pozwala również na zróżnicowanie pod kątem linii rozwojowej komórek, z których wywodzi się chłoniak: obecność CD19, CD20, CD22, CD79a przemawia za linią komórek B, obecność CD2, CD3, CD7 za linią T, natomiast CD16 lub CD56 za linią komórek NK. Ścisłe określenie immunofenotypu komórek chłoniaka pozwala na precyzyjne określenie rozpoznania wg klasyfikacji WHO i determinuje dalsze postępowanie z chorym (Warzecha 2012, Walewski 2011). Pełna ocena obejmuje również określenie obecności lub braku czynników rokowniczych (wg międzynarodowego wskaźnika prognostycznego – ISI). Istotnym dla wyboru dalszego leczenia jest też stan wyjściowy chorego, oceniany przy pomocy klasyfikacji ECOG (Warzecha 2012).

#### 1.2.1.7 Leczenie chłoniaków

W leczeniu chłoniaków wyróżnić można trzy zasadnicze fazy terapii (Warzecha 2012, Walewski 2011):

- **Indukcję** – w której niszczone jest większość komórek nowotworu przy pomocy zróżnicowanych schematów terapeutycznych, najczęściej wielolekowej chemioterapii;



- **Konsolidację** – w tej fazie zastosowane leczenie ma na celu wyeliminowanie pozostałości nowotworu, często stosowaną metodą jest tutaj przeszczepienie komórek krwiotwórczych (zarówno auto- jak również ało-HSCT);
- **Leczenie podtrzymujące** – jego celem jest podtrzymanie remisji po wcześniejszej terapii, polega ono na długotrwałym przyjmowaniu chemioterapeutyków w dawkach znacznie obniżonych w stosunku do tych stosowanych w fazie indukcji.

#### 1.2.1.7.1 Leczenie chłoniaka Hodgkina

Podstawową formą leczenia chłoniaka Hodgkina jest chemioterapia. U pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania klinicznego (III-IV) stosuje się radykalną chemioterapię w schemacie ABVD lub, w przypadku chorych starszych, z licznymi obciążeniami – MOPP/ABV. Pacjenci w niższych stadiach zaawansowania klinicznego, ale z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz w przypadku stwierdzenia obecności choroby resztkowej po chemioterapii, kwalifikowani są do leczenia skojarzonego chemo- oraz radioterapią (*Meder 2011*). W grupie pacjentów z rozpoznaniem późnej wznowy HL, u których rozpoznanie postawiono w stadium IIB, III lub IV, po uzyskaniu remisji wskazane jest wykonanie auto-HSCT (*Meder 2011*).

#### 1.2.1.7.2 Leczenie chłoniaków nieziarnicznych

Dla ułatwienia wyboru strategii terapeutycznej chłoniaki nieziarniczne podzielić można na trzy grupy, w zależności od przebiegu oraz rokowania:

- **NHL powolne** – cechujące się stopniowo postępującym przebiegiem, trwające kilka do kilkunastu lat, w większości od początku przebiegające z uogólnioną limfadenopatią, zaliczamy do nich chłoniaka grudkowego, chłoniaka z małych limfocytów, chłoniaka limfoplazmocytozowego, chłoniaka strefy brzeżnej śledziony, chłoniaki MALT, węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej oraz chłoniaki linii T: ziarniniaka grzybiastego, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczkę prolimfocytową T-komórkową;
- **NHL agresywne** – nowotwory o znacznej chemiowrażliwości, o przeciętnym rokowaniu przeżycia od kilku do kilkunastu miesięcy, do tej kategorii zaliczają się DLBCL z jego licznymi wariantami, chłoniak z komórek płaszczka i większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych;
- **NHL bardzo agresywne** – o przeżyciu chorych od kilku do kilkunastu tygodni, wymagające jak najszybszego wdrożenia chemioterapii i profilaktyki występowania zajęcia centralnego układu nerwowego. W tej grupie znajdują się chłoniak Burkitt'a oraz chłoniak limfoblastyczny.

**Leczenie NHL powolnych** rozpoczyna się na ogół dopiero w momencie progresji choroby. Leczeniem pierwszego rzutu jest w tych przypadkach chemioterapia (w różnych schematach). Chemioterapia wspomagana auto-HSCT znajduje zastosowanie u młodych pacjentów chorujących na chłoniaka grudkowego oraz w opornych chłoniakach z małych limfocytów (*Warzecha 2012*).

W przypadku **chłoniaków agresywnych** podstawę leczenia stanowi intensywna chemioterapia, która u pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wspomagana jest auto-HSCT. Immunochemioterapia w schemacie R-CHOP (rytuksymab + CHOP) jest z kolei leczeniem z wyboru u pacjentów chorujących na chłoniaki z komórek B, wykazujących ekspresję CD20 (*Warzecha 2012, Walewski 2011*).

**Chłoniaki bardzo agresywne** wymagają możliwie szybkiej diagnostyki oraz intensywnego leczenia. Zasadnicze znaczenie ma w ich przypadku wysokodawkowa chemioterapia, dająca w przypadku chłoniaka Burkitt'a nawet 70-90% szans na wyleczenie (*Walewski 2011*).

Warto podkreślić rolę, jaką w opisywanych strategiach postępowania odgrywa przeszczepienie komórek krwiotwórczych. HSCT umożliwia zastosowanie silnie cytotoksycznych schematów chemioterapii, dających szansę na zniszczenie rezydualnych komórek nowotworowych, tj. tych, które przetrzymały leczenie indukcyjne. Z drugiej strony, odtwarzający się po alogenicznym przeszczepieniu układ odpornościowy może wykazywać aktywność skierowaną przeciwko komórkom nowotworu, prezentującym odmienny od komórek dawcy przeszczepu immunofenotyp (reakcja GvL – przeszczep przeciwko białaczce – z ang. *Graft vs Leukaemia*). Warto jednak zaznaczyć, że taka reakcja nie dotyczy przeszczepów autologicznych (*Zaucha 2012, Basak 2012a*).

Przeprowadzenie PBSCT wymaga zgromadzenia odpowiedniej liczby komórek macierzystych. Z uwagi na ich niską koncentrację w krwi obwodowej, przed rozpoczęciem aferez wykonuje się zabiegi mobilizacji. Tradycyjne protokoły mobilizacyjne stosowane w takim leczeniu oparte są na podawaniu czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF), albo jako jedyne go czynnika mobilizującego, albo w połączeniu z chemioterapią (tzw. chemiomobilizacja, szerzej opisana w podrozdziale dotyczącym leczenia szpiczaka). G-CSF w monoterapii podawany jest w dawce 5-10 µg/kg m.c., rozpoczynając co najmniej 4 dni przed pierwszym zabiegiem aferezy i kontynuując jego podawanie do ostatniego zabiegu. Na ogół odpowiednia liczba progenitorowych komórek CD34+ gromadzona jest w trakcie 2-5 zabiegów aferez (*Basak 2012a*).

### 1.2.1.8 Definicje odpowiedzi na leczenie

W roku 2007, za sprawą inicjatywy *International Harmonization Project* opublikowane zostały definicje poszczególnych rodzajów odpowiedzi, mające na celu poprawę jakości porównań dokonywanych pomiędzy badaniami klinicznymi. Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych określeń zestawiono w tabeli poniżej (*Cheson 2007*).

Tabela 3. Kryteria odpowiedzi na leczenie chłoniaków według *International Harmonization Project* (*Cheson 2007*).

| Odpowiedź                 | Określenie  | Zmiany węzłowe  | Śledziona, wątroba  | Szpik  |
|---------------------------|---|---|---|--|
| Całkowita remisja (CR)    | Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych   | Badanie PET* ujemne niezależnie od wielkości zmian przetrwałych. Bez badania PET CR można rozpoznać jedynie wtedy, gdy wielkość węzłów w badaniu KT powróci do normy ( $\leq 1,5$ cm lub $\leq 1,0$ cm, zależnie od wielkości wyjściowej) | Niepowiększone, ustąpienie zmian ogniskowych  | Ustąpienie nacieków w powtórnej biopsji, immunohistochemia negatywna, jeżeli morfologia jest niejednoznaczna   |
| Częściowa remisja (PR)    | Regresja zmian mierzalnych i niewystąpienie nowych  | $\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów (SPD**) 6 lub mniej największych zmian, w tym śródpiersia i zaotrzewnowych, jeżeli były zajęte oraz nie ma wzrostu innych zmian. Badanie PET+ w 1 lub więcej miejsc uprzednio zajętych                  | $\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów (SPD) zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez wzrostu wielkości narządów | Szpik zajęty przy spełnionych innych kryteriach CR. Nie ocenia się stopnia regresji zmian w szpiku, jeżeli przetrwały po leczeniu. Rodzaj komórek powinien być sprecyzowany. |
| Choroba stabilna (SD)     | Bez regresji i bez progresji  | Badanie PET+ w miejscach uprzednio zajętych, bez nowych zmian w PET lub KT i bez wzrostu zmian w KT.  |   |  |
| Nawrót lub progresja (PD) | Nowa zmiana lub wzrost uprzednio obecnej o $\geq 50\%$ w stosunku do najmniejszej wielkości | Wystąpienie nowej zmiany lub zmian $\geq 1,5$ cm w dowolnej osi, wzrost SPD o $\geq 50\%$ więcej niż jednego węzła lub wzrost o $\geq 50\%$ najdłuższego wymiaru węzła o uprzednim wymiarze $> 1$ cm w osi krótkiej. PET+                 | Wzrost o $\geq 50\%$ SPD uprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości  | Wystąpienie lub nawrót zajęcia   |

\* chłoniaki DLBCL wykazują zasadniczo wysoki wychwyt (awidność) [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodezoksyglukozy, dlatego przy ocenie odpowiedzi nie ma konieczności wykonania badania przed leczeniem;

\*\* suma iloczynów wymiarów prostokątnych (z ang. *Sum of perpendicular diameters*).

### 1.2.2 Szpiczak mnogi (ICD-10: C 90.0)

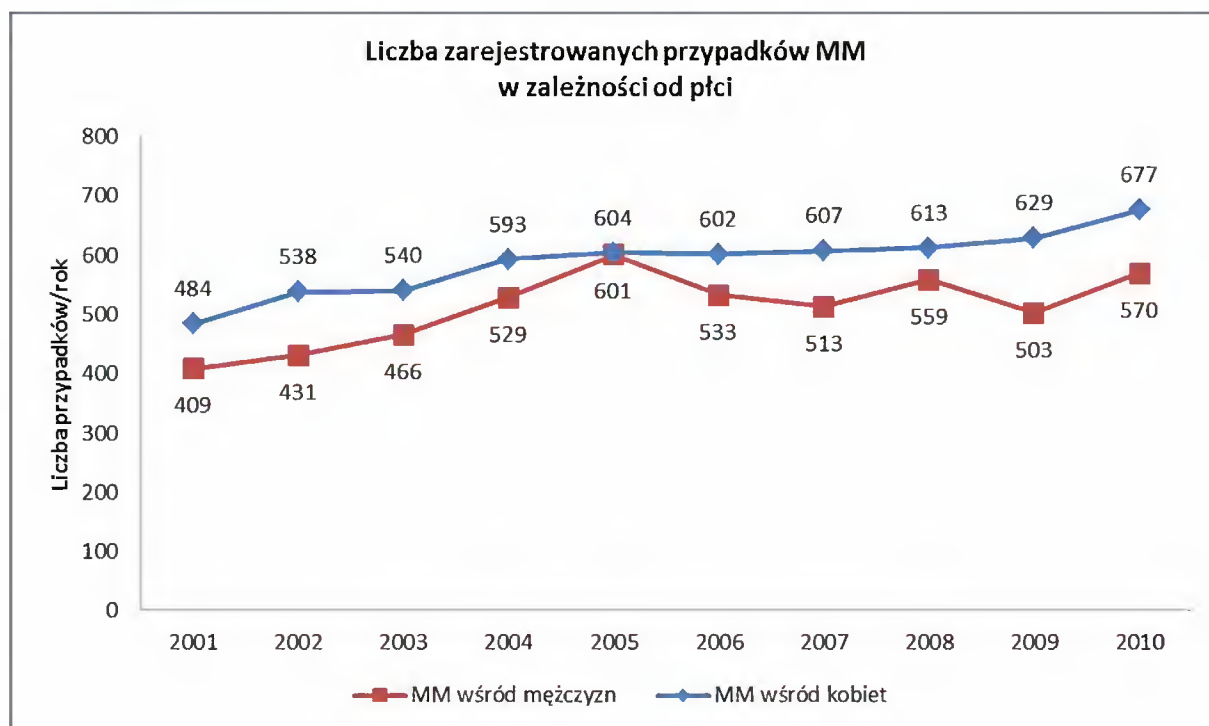
Szpiczak mnogi (syn. plazmocytowy, MM z ang. *multiple myeloma*) jest rozrostem nowotworowym wywodzącym się z atypowych plazmocytów szpiku. Choroba lokalizuje się najczęściej w obrębie kości długich oraz płaskich, choć może również występować pozaszpikowo (*Dmaszyńska 2011*).

### 1.2.2.1 Epidemiologia szpiczaka

Wykonano szybki przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, obejmujący bazy informacji medycznych *Medline* przez *PubMed* oraz *Embase*. W szczególności poszukiwano współczynników zapadalności i rozpowszechnienia w Polsce stanu klinicznego wskazanego we wniosku. Poniżej przedstawiono odnalezione dane.

Zapadalność na szpiczaka na terenie Ameryki Północnej oraz Europy Zachodniej szacowana jest na 4,5-5 przypadków/100 tys. mieszkańców (*Dmaszyńska 2011*). W warunkach polskich w roku 2010 zarejestrowano 676 przypadków szpiczaka u kobiet oraz 570 przypadków u mężczyzn. Standaryzowane współczynniki zapadalności wynoszą odpowiednio 2,8 oraz 3,3 przypadku/100 tys. rocznie (*KRN 2013*). Z kolei standaryzowane współczynniki zgonów spowodowanych przez szpiczaka wynoszą dla kobiet oraz mężczyzn odpowiednio 2,2 oraz 2,9 przypadku/100 tys. osób rocznie (*KRN 2013*). Należy zwrócić uwagę na fakt, że szpiczak w chwili obecnej jest chorobą nieuleczalną, jedynie zastosowanie HSCT daje możliwość uzyskania wieloletniego przeżycia (*Dmaszyńska 2011*). Szczegółowe informacje dotyczące liczby rejestrowanych w latach 2001-2010 przypadków szpiczaka, pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów zestawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Liczba zarejestrowanych przypadków MM w zależności od płci w latach 2001-2010 wg KRN (*KRN 2013*).



Należy zwrócić uwagę na niewielką, choć utrzymującą się stale tendencję wzrostową liczby rejestrowanych przypadków nowotworów wywodzących się z komórek plazmocytarnych, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (*KRN 2013*).



### 1.2.2.2 *Objawy szpiczaka*

Objawy kliniczne szpiczaka są następstwem jego lokalnego wzrostu oraz działaniem produkowanych przez komórki nowotworu białek oraz innych substancji (*Adamczyk-Ciach 2011*).

Wzrost nowotworu w obrębie kości oraz powodowana przez niego osteoliza są przyczynami objawów bólowych oraz patologicznych złamań. Lokalny wzrost guza może dodatkowo powodować kompresję pęczków naczyniowo-nerwowych, co może stawać się przyczyną bólu neuropatycznego (*Dmaszyńska 2011*). Postępująca osteoliza wiąże się ze zwiększeniem osoczowych stężeń wapnia, prowadząc do objawów hiperkalcemii.

Charakterystyczną cechą szpiczaka jest jego zdolność do produkcji białka monoklonalnego, najczęściej immunoglobuliny IgG (stosunkowo rzadziej IgA oraz IgD). Relatywnie rzadko (około 15% przypadków) szpiczak wydziela zamiast kompletnych cząsteczek immunoglobulin jedynie ich lekkie łańcuchy –  $\kappa$  lub  $\lambda$  (*Dmaszyńska 2011*).

Rozrost w obrębie kości długich powoduje wyparcie prawidłowego szpiku kostnego, co może objawiać się pod różnymi postaciami cytopenii (niedokrwistością, małopłytkowością).

W obrazie klinicznym szpiczaka mieszczą się ponadto niewydolność nerek oraz zespół nadlepkoci krwi. Pełnoobjawowa manifestacja szpiczaka opisywana jest angielskim akronimem CRAB:

- zaburzenia gospodarki wapniowej – hiperkalcemia (z ang. *Calcium*),
- niewydolność nerek (z ang. *Renal failure*),
- niedokrwistość (z ang. *Anemia*),
- zmiany kostne (z ang. *Bone lesions*).

Charakterystyczną cechą szpiczaka jest również obecność białka Bence-Jones'a w moczu oraz znaczne podwyższenie wartości OB (*Dmaszyńska 2011*).



### 1.2.2.3 Diagnostyka oraz rozpoznawanie szpiczaka

W trakcie diagnostyki chorego z podejrzeniem szpiczaka wykonać należy szereg badań dodatkowych, takich jak:

- morfologię krwi obwodowej (pozwalającą stwierdzić niedokrwistość normocytową, normochromiczną, rulonizację erytrocytów, leukopenię, małopłytkowość);
- biopsję szpiku kostnego (zwiększony odsetek plazmocytów);
- badania cytogenetyczne, umożliwiające ocenę obecności lub braku cech niekorzystnych rokowniczo (p. niżej);
- proteinogram, w którym stwierdza się obecność białka M;
- ocena zaburzeń gospodarki wapniowej (hiperkalcemia);
- oznaczenie stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny oraz aktywności LDH.

Dodatkowo, stwierdza się nieprawidłowości w obrazie radiologicznym kości długich oraz płaskich, z obecnymi ogniskami osteolitycznymi (Adamczyk-Ciach 2011).

Rozpoznanie szpiczaka stawiane jest w oparciu o ściśle ustalone kryteria, przedstawione szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 4. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (Dmaszyńska 2011).

| Kryteria duże  | Kryteria małe   |
|--|---|
| Obecność plazmocytów w biopsji tkankowej   | Plazmocyty w szpiku 10-30%  |
| Plazmocyty w szpiku > 30%  | Białko w surowicy w stężeniu mniejszym niż w kryteriach dużych  |
| Białko monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG w surowicy &gt; 35 g/l</li> <li>• IgA w surowicy &gt; 20 g/l</li> <li>• Łańcuchy lekkie w moczu &gt; 1 g/d.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogniska osteolityczne w kościach</li> <li>• IgG &lt; 6g/l; IgA &lt; 1 g/l; IgM &lt; 0,5 g/l</li> </ul> |

Prawidłowe rozpoznanie stawiane jest w przypadku stwierdzenia obecności przynajmniej 1 kryterium dużego oraz jednego małego lub trzech kryteriów małych (wówczas konieczne jest stwierdzenie obecności kryteriów dotyczących ilości plazmocytów oraz zawartości białka w surowicy) (Dmaszyńska 2011).



#### 1.2.2.4 Czynniki prognostyczne

Do ważniejszych niekorzystnych czynników prognostycznych stwierdzanych u chorych ze szpiczakiem zaliczamy (Dmoszyńska 2011):

- obecność delecji 13q,
- monosomię 13,
- translokacje: t(4;14), t (14;16), t (14;20),
- wiek > 65 lat,
- stężenie  $\beta_2m \geq 3$  mg/l,
- stężenie albumin < 3,5 g/l,
- aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH)  $\geq 190$  j/l,
- typ łańcucha ciężkiego IgA,
- liczba płytek krwi < 130 000/ml,
- indeks znakowanej tymidyny (Li) > 3%,
- obecność białka Bence-Jones'a w moczu.

Praktyczne zastosowanie ma tzw. międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (z ang. *International Staging System*). Jej szczegółowe kryteria oraz dane dotyczące rokowania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (Dmoszyńska 2011).

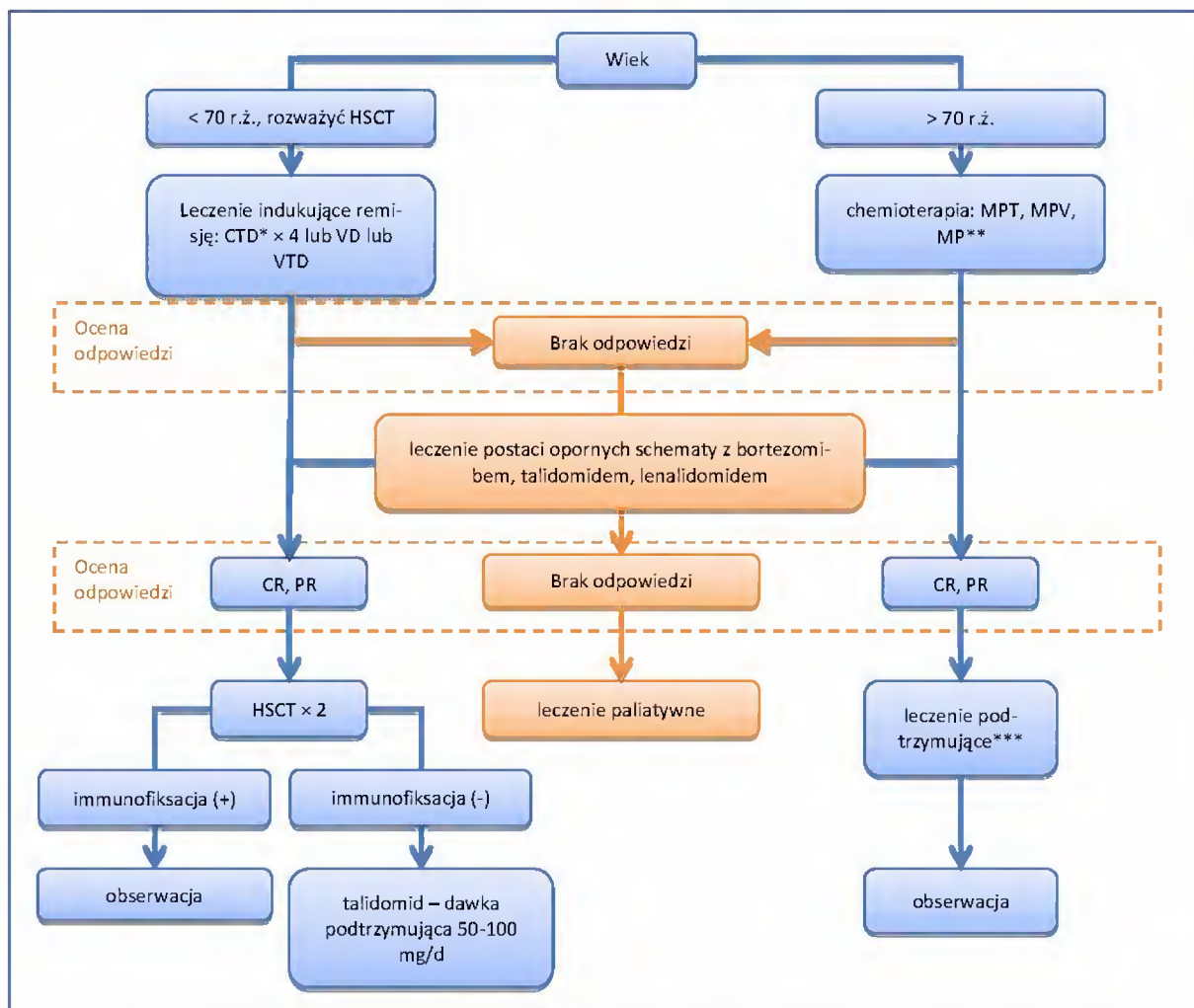
| Stadium | Charakterystyka  | Średnie przeżycie |
|---------|--|-------------------|
| 1       | $\beta_2$ -mikroglobulina < 3,5 mg/l<br>Albumina $\geq 3,5$ g/dl   | 62 miesiące       |
| 2       | $\beta_2$ -mikroglobulina < 3,5 mg/l<br>Albumina < 3,5 g/dl lub $\beta_2$ -mikroglobulina 3,5 – 5,5 mg/l | 44 miesiące       |
| 3       | $\beta_2$ -mikroglobulina > 5,5 mg/l   | 29 miesięcy       |

Postępujące zmniejszenie zawartości albuminy w surowicy krwi, jak również wzrastające stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny wiążą się z krótszym przeżyciem chorych na szpiczaka.

### 1.2.2.5 Leczenie szpiczaka

Wybór postępowania terapeutycznego uzależniony jest od wieku pacjenta oraz odpowiedzi na poszczególne formy leczenia. Algorytm postępowania leczniczego proponowany w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zaprezentowano na wykresie poniżej (Dmoszyńska 2011).

Wykres 3. Wybór postępowania u chorego ze szpiczakiem mnogim (Dmoszyńska 2011, zmodyfikowane).



\* CTD: cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; VTD: bortezomib + talidomid + deksametazon; VD: bortezomib + deksametazon;

\*\* MPT: melfalan + prednizon + talidomid; MPV: melfalan + prednizon + bortezomib; MP: melfalan + prednizon;

\*\*\* u młodszych chorych należy rozważyć możliwość wykonania HSCT;

CR odpowiedź całkowita;

PR odpowiedź częściowa.

Postępowaniem standardowym u chorych przed ukończeniem 70. roku życia jest wysokodawkowa chemioterapia, wspomagana przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT). Dodatkowo, u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po pierwszym przeszczepieniu korzyść może przynieść powtórne wykonanie auto-HSCT, jest to tzw. „przeszczepienie tandemowe” (Dmoszyńska 2011, Adamczyk-Cioch 2011).

Procedura przeszczepienia komórek krwiotwórczych poprzedzona jest leczeniem mobilizującym, mającym na celu zwiększenie szansy pozyskania odpowiedniej liczby PBSC niezbędnych do HSCT (p. niżej, 1.2.3.1.). Schematy stosowane w tym etapie leczenia szpiczaka zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Schematy leczenia mobilizującego przed auto-HSCT u chorych na szpiczaka mnogiego (Dmoszyńska 2011).

| Lek                     | Dawka i droga podania             | Dzień stosowania   | Uwagi                                      |
|-------------------------|-----------------------------------|--|--|
| <b>CPA + G-CSF</b>      |                                   |  |  |
| Cyklofosfamid (CPA)     | 1,5-4 g/m <sup>2</sup> /d i.v.    | 1.   | Wlew 60 min. 500 ml 5% glukozy             |
| Mesna                   | 3,2-5,6 g/m <sup>2</sup> /d. i.v. | 1.   | Podzielony na 4 dawki 0, 4, 8, 12 h po CPA |
| G-CSF                   | 10 µg/kg/d. i.v. lub s.c.         | Od 5. dnia po CPA do kolekcjonowania komórek CD 34+ z krwi | –  |
| <b>Etopozyd + G-CSF</b> |                                   |  |  |
| Etopozyd (VEP)          | 1,6 g/m <sup>2</sup> /d. i.v.     | 1.   | Wlew 24 h                                  |
| G-CSF                   | 10 µg/kg/d. i.v. lub s.c.         | Od 3. dnia po VEP do kolekcjonowania komórek CD 34+ z krwi | –  |

### 1.2.2.6 Definicje odpowiedzi na leczenie szpiczaka

W zależności od uzyskanego efektu terapeutycznego wyróżnia się odpowiedź całkowitą (CR – z ang. *Complete Response*), „przekonującą” odpowiedź całkowitą (sCR - z ang. *stringent complete response*), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR – z ang. *Very good partial response*) oraz odpowiedź częściową (PR – z ang. *Partial response*). Szczegółowe kryteria poszczególnych stopni odpowiedzi na leczenie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Definicje odpowiedzi na leczenie szpiczaka mnogiego (Dmoszyńska 2011).

| Rodzaj odpowiedzi | Kryteria  |
|-------------------|---|
| CR                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieobecność wolnych łańcuchów lekkich w surowicy i moczu</li> <li>Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku</li> <li>Brak zmian szpikowych w tkankach miękkich</li> </ul>          |
| sCR               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszystkie wyżej wymienione</li> <li>Prawidłowy stosunek κ/λ</li> <li>Brak klonalnych plazmocytów wykazany metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną</li> </ul> |
| VGPR              | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 90-procentowa redukcja białka M we krwi</li> <li>Mniej niż 100 mg/dzień białka M w moczu</li> </ul>  |
| PR                | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 50-procentowa redukcja białka M w surowicy</li> <li>≥ 90-procentowa redukcja białka M w moczu</li> <li>≥ 50-procentowa redukcja nacieków w tkankach miękkich</li> </ul>  |

CR odpowiedź całkowita (z ang. *Complete Response*);  
 sCR „przekonującą” odpowiedź całkowitą (z ang. *Stringent complete response*);  
 VGPR bardzo dobra odpowiedź częściową (z ang. *Very good partial response*);  
 PR odpowiedź częściowa (z ang. *Partial response*).

### 1.2.3 Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplant*), w skrócie HSCT jest procedurą polegającą na zastąpieniu zmienionego chorobowo szpiku przez komórki pobrane od dawcy. W zależności od dawcy, przeszczepy można podzielić na **autologiczne**, gdy dawca jest jednocześnie biorcą, **alogeniczne** – gdy dawca jest niespokrewniony z biorcą lub **syngeniczne** – jeżeli dawca i biorca są bliźniakami jednojajowymi (Zaucha 2012).

Wybór rodzaju przeszczepu uzależniony jest od typu oraz czasu trwania choroby. Jeżeli HSCT rozważany jest u pacjenta chorującego na nowotwór o zachowanej wrażliwości na chemioterapię, a jednocześnie mało podatnego na reakcję GvL (z ang. *Graft versus Leukaemia*) metodą z wyboru jest auto-HSCT. Z kolei w przypadku chorób wrażliwych na reakcję GvL, ale opornych na chemioterapię, metodą z wyboru jest alo-HSCT. Szczegółowe informacje dotyczące wyboru rodzaju przeszczepienia u chorujących na poszczególne nowotwory zestawiono w poniższej tabeli (Zaucha 2012).

Tabela 8. Wybór rodzaju przeszczepu w zależności od choroby nowotworowej (Zaucha 2012, zmodyfikowane).

| Schorzenie                       | Typ przeszczepienia |                      |                             |                                |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                                  | Autologiczne        | Alogeniczne rodzinne | Alogeniczne niespokrewnione | Alogeniczne niemięłablastyczne |
| <b>Choroby nowotworowe</b>       |                     |                      |                             |                                |
| Samoistne włóknienie szpiku      | W ocenie            | Niewskazane          | Niewskazane                 | W ocenie *                     |
| NHL                              | Wskazane **         | Wskazane ***         | W ocenie                    | W ocenie *                     |
| HL                               | Wskazane #          | Wskazane ***         | W ocenie                    | W ocenie *                     |
| Przewlekła białaczka limfocytowa | W ocenie ###        | Niewskazane          | Niewskazane                 | Wskazane ###                   |
| MM                               | Wskazane            | Wskazane ***         | Niewskazane ####            | W ocenie *                     |
| Guzy lite                        | W ocenie            | Niewskazane          | Niewskazane                 | Niewskazane                    |

\* w indywidualnych przypadkach;  
 \*\* zalecane w pierwszej wznowie lub w razie niemożności uzyskania pierwszej remisji, eksperymentalnie u chorych w pierwszej remisji, ale o dużym ryzyku wznowy;  
 \*\*\* w przypadku wznowy po auto-HSCT;  
 # zalecane w pierwszej wznowie lub w razie niemożności uzyskania pierwszej remisji;  
 ## u chorych o złym rokowaniu, w szczególności z del17p;  
 ### z wyjątkiem bardzo młodych chorych ze wznową po auto-HSCT.

Auto-HSCT umożliwia zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii, co powoduje zmniejszenie liczby komórek nowotworowych. Pobrane w ramach procedury aferezy komórki macierzyste układu



krwiotwórczego umożliwiają odtworzenie hematopoезy po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii.

Materiał do przeszczepienia pochodzić może ze szpiku dawcy – wówczas mówi się o przeszczepieniu szpiku kostnego (BMT – z ang. *Bone Marrow Transplantation*) lub krwi obwodowej (PBSCT, z ang. *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*). Obecnie w większości przypadków auto-HSCT przeszczepia się komórki pochodzenia obwodowego, w Europie w roku 2009 z tego materiału korzystano w 99% przypadków, natomiast w przypadku alo-HSCT odsetek ten w roku 2005 wyniósł 74% (Basak 2012a, Lorghero 2012).

Biorąc pod uwagę najnowsze dane, pochodzące ze statystyk NFZ dotyczących rozliczeń w ramach jednorodnych grup pacjentów w latach 2009-2012, należy zauważyć stale rosnący udział liczby przeszczepień komórek krwiotwórczych (PBSCT) w stosunku do przeszczepów szpiku, który wzrósł z 68,87% w roku 2009 do ponad 86% w roku 2012 (NFZ JGP 2012). Szczegółowe dane dotyczące liczby przeszczepień PBSC oraz szpiku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Statystyki NFZ dotyczące liczby wykonanych autologicznych przeszczepień BM oraz PBSC w zależności od rodzaju procedury wg ICD-9 (NFZ JGP 2012).

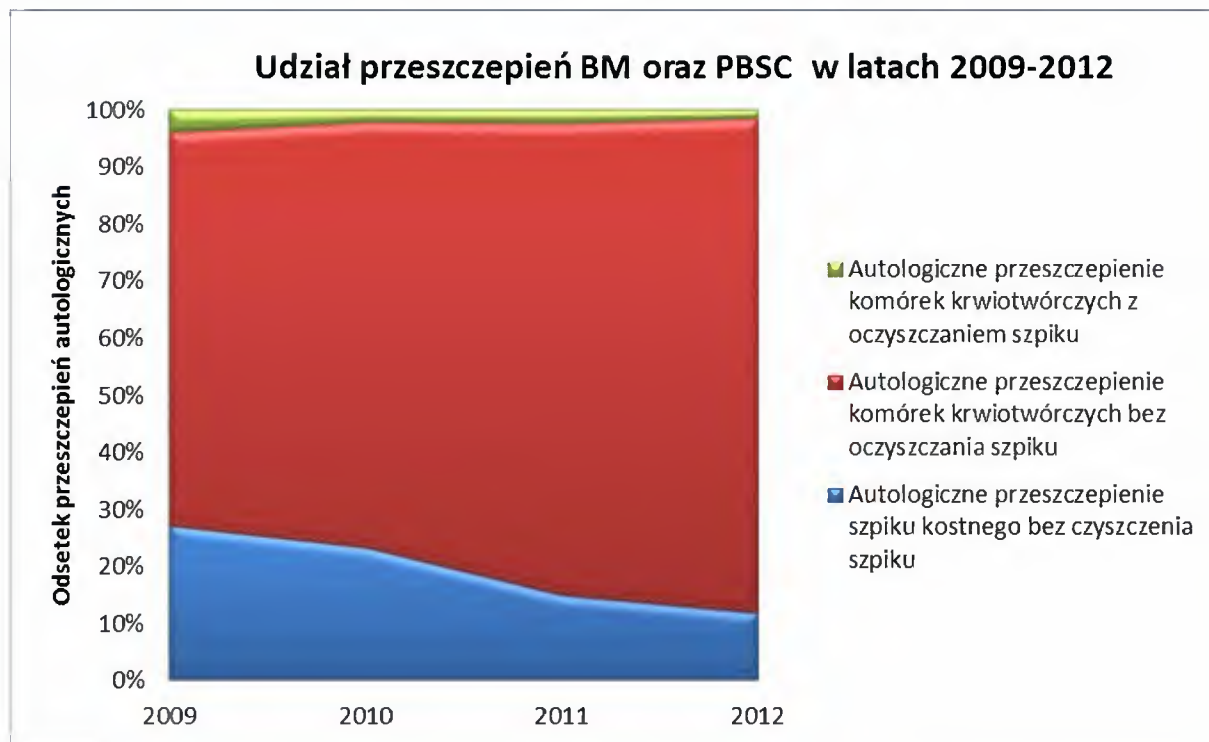
| grupa JGP   | Kod procedury wg ICD-9   | Liczba hospitalizacji (%) |               |               |              |
|---|--|---------------------------|---------------|---------------|--------------|
|   |  | 2009                      | 2010          | 2011          | 2012         |
| S21 - Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych | 41.01 Autologiczny przeszczep szpiku kostnego bez czyszczenia szpiku         | 70* (27,24%)              | 142* (23,36%) | 111* (15,16%) | 94*(11,93%)  |
|   | 41.04 Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych bez oczyszczania szpiku | 177* (68,87%)             | 453* (74,5%)  | 610* (83,33%) | 682*(86,55%) |
|   | 41.07 Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych z oczyszczaniem szpiku  | 10* (3,89%)               | 14* (2,3%)    | 18* (2,46%)   | 12*(1,52%)   |
|   | <b>łącznie:</b>  | <b>257</b>                | <b>608</b>    | <b>732</b>    | <b>788</b>   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Warto zwrócić uwagę na zmianę proporcji pomiędzy liczbą procedur przeszczepienia szpiku (kod ICD-9 41.01), a liczbą przeszczepień PBSC (kody ICD-9 41.04 i 41.07). Na przestrzeni lat 2009-2012 doszło do zwiększenia udziału PBSCT z około 73% do ponad 88% (NFZ JGP 2012). Wzajemne udziały poszczególnych rodzajów przeszczepień autologicznych zaprezentowano na wykresie poniżej.



Wykres 4. Wzajemny udział autologicznych przeszczepień szpiku (BM) oraz komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBSC) w latach 2009-2012 (NFZ JGP 2012).



Przeszczepiane komórki macierzyste stanowią frakcję komórek wykazujących na swojej powierzchni ekspresję antygenu CD34 (tzw. **komórki CD34+**). Ich zawartość w poszczególnych źródłach jest zróżnicowana. Największą ilość można uzyskać z krwi obwodowej, po wcześniejszej stymulacji czynnikami wzrostu ( $7 \times 10^6/\text{kg}$  mc. biorcy), mniejsza ich ilość może zostać uzyskana ze szpiku ( $2,8 \times 10^6/\text{kg}$  mc. biorcy) oraz krwi pępowinowej ( $0,2 \times 10^6/\text{kg}$  mc. biorcy) (Larghero 2012).

Za **minimalną liczbę HSC wystarczającą do wykonania HSCT** przyjmuje się powszechnie  $2 \times 10^6$  **komórek/kg mc. biorcy**, wiadomo jednak, że większa liczba przeszczepianych komórek ( $4-5 \times 10^6/\text{kg}$  mc. biorcy) wiąże się z szybszą regeneracją granulocytów oraz płytek krwi, krótszą hospitalizacją, mniejszym zużyciem antybiotyków oraz niższą częstością przetoczeń preparatów krwiopochodnych (Basak 2012a).

Należy zauważyć, że procedura przeszczepienia komórek krwiotwórczych pochodzących z krwi obwodowej (PBSCT) w porównaniu do przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku jest łatwiejsza do przeprowadzenia ze względów organizacyjnych (łatwiejszy dostęp do krwi obwodowej niż do szpiku), a ponadto jest również częściej wybierana przez pacjentów oraz pozwala na szybsze odtworzenie krwiotworzenia (Basak 2012a). Dodatkowo, przetaczane preparaty PBSC są w mniejszym stopniu zanieczyszczone komórkami nowotworowymi niż w przypadku pobrania HSC pochodzących ze szpiku (Basak 2012a).

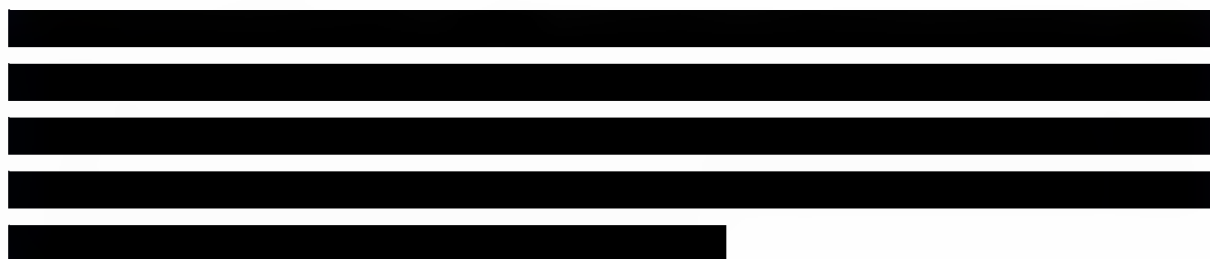
### 1.2.3.1 Mobilizacja komórek krwiotwórczych przed auto-HSCT

Dla zwiększenia liczby PBSC pobieranych od dawcy stosuje się tradycyjne protokoły mobilizacyjne, w których wykorzystuje się:

- czynniki wzrostowe, przede wszystkim czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów G-CSF (z ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*), ewentualnie GM-CSF (z ang. *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*) – w Polsce niedostępny;
- chemiomobilizację – schematy opierające się na kombinacji czynników wzrostowych i chemioterapii. W celu chemiomobilizacji mogą być zastosowane specjalne protokoły lub chemioterapia podawana celem leczenia choroby podstawowej, której dodatkowym efektem jest mobilizacja komórek macierzystych (*Basak 2012a, Dmoszyńska 2011*). Przykładowe protokoły mobilizacji przedstawiono w podrozdziale dotyczącym leczenia szpiczaka mnogiego (p. wyżej, *Tabela 6*).

Jeżeli G-CSF stosowany jest jako jedyny lek mobilizujący, podawany jest on w postaci wstrzyknięć podskórnych 5-10 µg/kg mc. rozpoczynając co najmniej 4 dni przed planowanym pierwszym zabiegiem aferez i jest stosowany do czasu ostatniej aferezy (*Basak 2012a*).

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii prezentują szczegółowo jedynie schematy chemiomobilizacji do zastosowania u pacjentów leczonych z powodu szpiczaka mnogiego (szczegółowy opis w podrozdziale 1.2.2.5). W wytycznych dotyczących leczenia chłoniaków nie przedstawiono informacji, które chemioterapeutyki powinny być stosowane, zawarto w nich jednak informację, iż wcześniejsze leczenie indukcyjne w postaci wysokodawkowej chemioterapii stanowi element poprzedzający przeszczepienie komórek krwiotwórczych (*Walewski 2011*). W takiej sytuacji, chemioterapia jest integralnym elementem leczenia mobilizacyjnego.







Zalety i wady stosowanych tradycyjnie schematów mobilizacji opartych na G-CSF oraz chemioterapii zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zalety i wady schematów leczenia mobilizującego przed HSCT (Basak 2012a).

| Schemat               | Zalety   | Wady   |
|-----------------------|--|--|
| G-CSF                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Niższa toksyczność</li> <li>Przewidywalny czas mobilizacji umożliwiający organizację aferez</li> <li>Wysoka skuteczność u większości chorych</li> <li>Możliwe podanie poza szpitalem</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak aktywności przeciwnowotworowej</li> <li>Niższy zbiór komórek CD34+ (w porównaniu ze schematem G-CSF + chemioterapia)</li> </ul>  |
| G-CSF + chemioterapia | <ul style="list-style-type: none"> <li>Większy zbiór komórek CD34+ niż przy zastosowaniu samego G-CSF</li> <li>Aktywność przeciwnowotworowa</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Większa częstość hospitalizacji</li> <li>Mała przewidywalność czasu, w którym mobilizacja jest największa</li> <li>Potencjalne uszkodzenie podścieliska</li> <li>Toksyczność hematologiczna i powikłania</li> </ul> |

Po fazie mobilizacji dokonywany jest **zbiór komórek krwiotwórczych** (z ang. *harvesting*). Zabiegi aferez rozpoczyna się po stwierdzeniu zawartości komórek CD34+ we krwi obwodowej na poziomie  $\geq 10/\mu\text{l}$  (Hill 2007). Na ogół liczba komórek CD34+ jest najwyższa w 5. dniu po rozpoczęciu podawania G-CSF (Bensinger 2009).

Liczba sesji aferez niezbędnych do uzyskania odpowiedniej ilości PBSC może zawierać się w przedziale 1-12, przy medianie wynoszącej 2 (Bensinger 2009). Warto podkreślić korzyści płynące z dobrej mobilizacji komórek krwiotwórczych, przekładającej się na większą liczbę przetaczanych PBSC, a przez to skracającej czas hospitalizacji i związane z tym koszty (Basak 2012a).

**Niepowodzenie mobilizacji** oznacza sytuację, w której po leczeniu mobilizacyjnym nie udało się zgromadzić liczby komórek krwiotwórczych niezbędnej do wykonania przeszczepienia, tj.  $2 \times 10^6/\text{kg}$  (Hill 2007).





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Do znanych czynników niekorzystnie wpływających na skuteczność mobilizacji PBSC zalicza się (*Basak 2012a*):

- wiek > 60 lat,
- postępująca choroba podstawowa, przebiegająca z masywnym zajęciem szpiku,
- obecność NHL,
- wcześniejsza radioterapia,
- liczne cykle chemioterapii,
- wcześniejsze leki przeciwnowotworowe utrudniające mobilizację (melfalan, fludarabina, lenalidomid),
- niepowodzenie wcześniejszej mobilizacji,
- liczba płytek < 150 000/ml.

Po niepowodzeniu pierwszej mobilizacji, w przypadku planowanego auto-HSCT dokonywana jest jej kolejna próba. Najczęściej wykonuje się:

- chemiomobilizację (gdy poprzednio zastosowano G-CSF),
- zintensyfikowaną chemiomobilizację z użyciem bardziej intensywnego schematu (gdy poprzednio zastosowano chemiomobilizację),
- mobilizację według poprzedniego schematu (gdy równocześnie stosowana jest terapeutyczna chemioterapia) (*Bensing 2009, Basak 2012a*).

Takie postępowanie przynosi skutek w postaci pobrania odpowiedniej liczby PBSC jedynie u 23% pacjentów (*Pusic 2008*).

### 1.2.3.2 Kondycjonowanie oraz przetoczenie komórek krwiotwórczych

Klasyczne postępowanie przygotowawcze obejmuje leczenie mieloablacyjne, polegające na zastosowaniu napromieniania całego ciała (TBI, z ang. *Total Body Irradiation*) dawką 12-13,2 Gy, a następnie leczeniu cyklofosfamidem łącznie do dawki 120 mg/kg, lub alternatywnie na zastosowaniu samej chemioterapii przy użyciu zróżnicowanych schematów, najczęściej pod postacią busulfanu z cyklofosfamidem (*Zaucha 2012*).

Sama procedura przetoczenia polega na podaniu do cewnika naczyniowego odpowiednio spreparowanych PBSC. Przyjęcie przeszczepu definiuje się jako zwiększenie liczby neutrofilów krwi obwodowej  $\geq 500/\mu\text{l}$ . Przeciętnie czas hospitalizacji związanej z auto-HSCT wynosi około 35 dni, a z alo-HSCT około 42 dni. Pacjent może opuścić oddział przeszczepowy po uzyskaniu przyjęcia przeszczepu i stwierdzeniu liczby PLT  $> 20 \text{ tys.}/\mu\text{l}$  (*Zaucha 2012*).

### 1.2.3.3 Powikłania procedury przeszczepienia

Powikłania procedury przeszczepienia dzieli się umownie na ostre, występujące do 100. dnia po zabiegu przetoczenia PBSC oraz przewlekłe (*Zaucha 2012*).

Rodzaj występujących powikłań uzależniony jest od rodzaju postępowania przygotowawczego. U większości pacjentów stwierdza się następstwa leczenia mieloablacyjnego pod postacią nudności, wymiotów. Wczesne objawy, które wynikają z zastosowanego postępowania przygotowawczego są uzależnione od jego typu. U wszystkich pacjentów występują nudności, wymioty oraz rumień. W czasie około 5 dni od zakończenia procedury kondycjonowania u pacjentów dochodzi do utraty owłosienia, a później do zapalenia błon śluzowych, które wymaga intensywnego leczenia przeciwbólowego. Zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii cyklofosfamidem prowadzić może do wystąpienia

krwotocznego zapalenia pęcherza (*Zaucha 2012*). W części przypadków (u około 10% chorych) dochodzi do uszkodzenia zatok wątrobowych, co prowadzi w dalszej kolejności do rozwoju nadciśnienia wrotnego.

Zastosowane postępowanie kondycjonujące niesie ze sobą również niebezpieczeństwo powikłań odległych. U około 90% kobiet dochodzi do przedwczesnego przekwitania, a wśród mężczyzn do azoospermii, zmniejszenia stężenia testosteronu oraz osłabienia libido. U 5-20% chorych stwierdza się niedoczynność tarczycy, a 10-20% pacjentów rozwinąć może zaćmę. Pacjenci po 10 latach od przeszczepienia narażeni są również na 8-krotnie wyższe od populacyjnego ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych (*Zaucha 2012*).

W przypadku przeprowadzenia alo-HSCT dojść może do rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi – GvHD (z ang. *Graft vs Host disease*). Jej wystąpienie spowodowane jest aktywacją przeszczepionych limfocytów T dawcy przez antygeny zgodności tkankowej biorcy. W czasie do 100 dni od wykonania alo-HSCT mówimy o ostrej postaci – aGvHD (z ang. *acute*), później o postaci przewlekłej cGvHD (z ang. *chronic*) (*Zaucha 2012*).

Chronologiczne zestawienie powikłań zabiegu HSCT zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 5. Powikłania procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych (Zaucha 2012, zmodyfikowane)



#### **1.2.3.4 Rokowanie po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych**

Rokowanie po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych uzależnione jest szczególnie od choroby podstawowej. Szczegółowe informacje dotyczące przeżyć 5-letnich, na podstawie analizy danych Krajowego Rejestru Nowotworów zaprezentowane przez autorów opracowania *Wojciechowska 2010* dla całej populacji Polski, niezależnie od sposobu leczenia, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycia 5-letnie w HL, NHL oraz MM (Wajciechowska 2010).

| Rozpoznanie            | Przeżycia 5-letnie (95% CI) |                    |
|------------------------|-----------------------------|--------------------|
|                        | Mężczyźni                   | Kobiety            |
| Chłoniak Hodgkina      | 71,5% (68,5; 74,4)          | 77,6% (74,8; 80,3) |
| Chłoniaki nieziarnicze | 42,8% (40,7; 44,7)          | 48,5% (46,5; 50,6) |
| Szpiczak mnogi         | 28,0% (25,0; 30,9)          | 28,1% (25,4; 30,6) |

Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe dane dotyczą ogółu pacjentów z danym rozpoznaniem, niezależnie od metody leczenia, jaka została wykorzystana.

Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) umożliwiające przeprowadzenie wysokodawkowej chemioterapii okazało się skuteczną metodą leczniczą zarówno u pacjentów chorujących na chłoniaki (ziarnicze oraz nieziarnicze), jak również szpiczaka.

Zastosowanie auto-HSCT w przypadku szpiczaka pozwala zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania wieloletnich przeżyć nawet do 52% (Adamczyk-Cioch 2011). Warto nadmienić, że autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych może zostać przeprowadzone u chorujących na MM opornego na konwencjonalne leczenie (Zaucha 2007).

Podobnie w przypadku chłoniaka Hodgkina, retrospektywne analizy wskazują, że auto-HSCT poprzedzone wysokodawkową chemioterapią wydłuża w stosunku do chemioterapii standardowej przeżycie wolne od choroby oraz przeżycia całkowite (Sweetenham 1999). Należy zauważyć, że nawrotowy i oporny na pierwotne leczenie HL jest klasycznym wskazaniem do wysokodawkowej chemioterapii kombinowanej z auto-HSCT (Zaucha 2007).

Zastosowanie autologicznego przeszczepienia PBSC wydłuża również przeżycie wolne od choroby oraz całkowite przeżycia chorujących na chłoniaka grudkowego (z ang. *Follicular lymphoma, FL*). Autorzy publikacji Zaucha 2007 wskazują, że czteroletnie przeżycia pacjentów z rozpoznaniem FL dotyczą wyższego odsetka chorych poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (odpowiednio 71% oraz 77% wśród pacjentów poddanych procedurze bez oczyszczenia PBSC oraz po ich oczyszczeniu), niż w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię (Zaucha 2007). Korzyści płynące z wykonania auto-HSCT odnotowano również u chorych na chłoniaka z dużych komórek B (z ang. *diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*). W grupie chorych poddanych przeszczepieniu z powodu pierwszej wznowy, 5-letnie przeżycia pacjentów uzyskiwano u 53% osób, w porównaniu do 32% w grupie otrzymującej chemioterapię drugiej linii (Zaucha 2007, Philip 1995).



### 1.3 Projekt programu lekowego stosowania pleryksaforu u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego z niewystarczającą mobilizacją

W warunkach polskich proponowane jest wprowadzenie refundacji pleryksaforu w ramach programu lekowego, kierowanego do pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), u których mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych przed planowanym autologicznym przeszczepieniem jest niewystarczająca. Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane dotyczące kryteriów włączenia oraz wykluczenia w w/w programie, pochodzące z Projektu Programu Lekowego dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny (*PPL Mozobil 2013*).

Produkt Mozobil (pleryksafor) w skojarzeniu z G-CSF jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

W tej grupie pacjentów, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi można wyróżnić 2 podgrupy:

- A) Tzw. „**potwierdzonych złych mobilizantów**” tj. pacjentów, u których przewidywane jest niepowodzenie aktualnej mobilizacji (**PNAM**). Są to pacjenci, którzy:
- otrzymali właściwe leczenie mobilizacyjne (G-CSF w dawce  $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}$  jeśli stosowany sam lub  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$  po chemioterapii) a mimo tego:
  - maksymalna liczba kom. CD34+ we krwi obwodowej wynosi  $< 10/\mu\text{l}$  w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF.
- B) Tzw. „**nieudanych mobilizantów**” tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem (niepowodzenie wcześniejszej mobilizacji, **NWM**).

Niepowodzenie mobilizacji jest rozumiane jako uzyskanie plonu komórek CD34+:

- $< 2,0 \times 10^6$  komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem lub
- $< 4,0 \times 10^6$  komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym.

### 1.3.1 Kryteria kwalifikacji do programu

Kryteria włączenia pacjentów do leczenia pleryksaforem to:

1. Rozpoznanie: MM, HL, NHL;
2. Planowane wykonanie auto-HSCT;
3. Identyfikacja pacjenta jako „potwierzonego złego mobilizanta” lub „nieudanego mobilizanta” wg w/w kryteriów.

### 1.3.2 Kryteria wyłączenia z programu

Kryteria wyłączenia pacjentów z leczenia pleryksaforem to:

1. Wiek < 18 roku życia;
2. Ciąża;
3. Białaczka tj. faza leukemiczna szpiczaka lub chłoniaka;
4. Nadwrażliwość na pleryksafor lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
5. Stan ogólny pacjenta niepozwalający przystąpić do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.
6. Zakażenie wirusem HIV.

## 1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Warunkiem koniecznym wykonania autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych jest zebranie ich odpowiedniej liczby w ramach aferez krwi obwodowej. Przed wykonaniem aferez przeprowadza się procedurę mobilizacyjną, mającą na celu zwiększenie liczby krążących we krwi obwodowej komórek krwiotwórczych. Pomimo zastosowania tradycyjnych schematów mobilizacji z użyciem G-CSF oraz G-CSF w połączeniu z chemioterapią (chemiomobilizacja) u znacznego odsetka chorych nie udaje się zebrać wymaganego plonu komórek krwiotwórczych (około 25% wśród chłoniaków i 5% u chorych ze szpiczakiem, *Pusic 2008*). Uniemożliwia to lub opóźnia zastosowanie standardowego postępowania zwiększającego prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej remisji i wydłużenia przeżycia całkowitego.

Pleryksafor znajduje zastosowanie u chorych, u których mobilizacja komórek macierzystych jest niewystarczająca, zwiększa zatem prawdopodobieństwo zebrania wymaganego plonu, a w następstwie wykonanie przeszczepienia autologicznego i prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej remisji i wydłużenia przeżycia całkowitego.

Zgodnie ze wskazaniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF jest stosowany do zwiększenia 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 (*ChPL Mozobil 2013*).

Należy zauważyć, że zawartość komórek CD34+  $\geq 10/\mu\text{l}$  krwi obwodowej uznawana jest za silny prognostyk uzyskania w przebiegu aferez minimalnej liczby komórek CD34+ (tj.  $2 \times 10^6/\text{kg}$  mc.), która stwarza szansę na przyjęcie się przeszczepu, choć optymalna ich liczba to ponad  $5 \times 10^6/\text{mc}$ . (*Tricot 1995, Wuchter 2010, Yu 1999*). Liczba przeszczepionych komórek macierzystych dodatkowo koreluje z szybszą regeneracją granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi, krótszym czasem hospitalizacji, mniejszą częstością przetoczeń preparatów krwiopochodnych oraz rzadszym stosowaniem antybiotykoterapii (*Limat 2000*). W części wytycznych, zawartość  $\geq 10$  komórek CD34+ jest wartością graniczną, przy której podejmowana jest próba wykonania aferezy (*Yu 1999*).

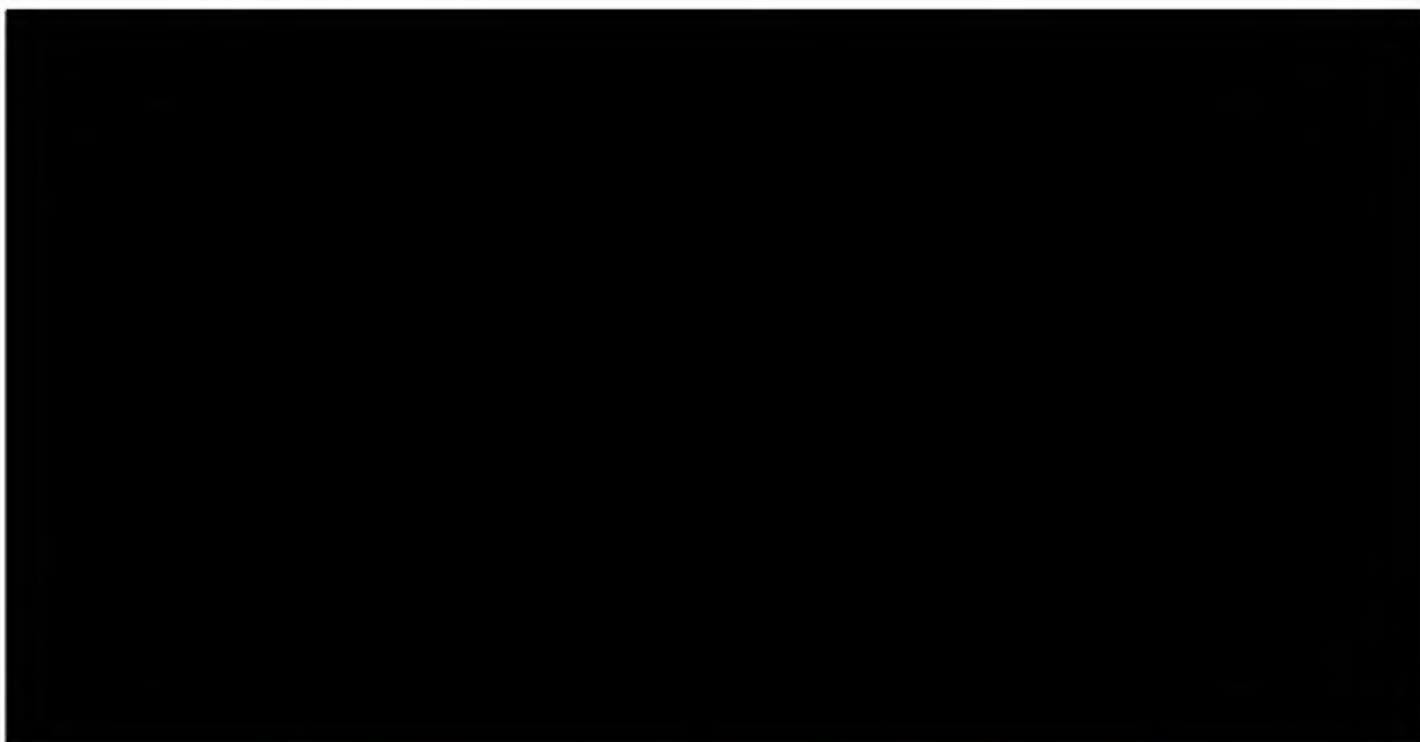
Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz kryteria włączenia do programu lekowego uzgodnione z ekspertami klinicznymi, definicja niewystarczającej mobilizacji obejmuje 2 grupy chorych: tzw. „potwierdzonych złych mobilizantów” tj. pacjentów, u których przewidywane jest niepowodzenie aktu-

alnej mobilizacji (PNAM) – maksymalna liczba kom. CD34+ we krwi obwodowej wynosi  $<10/\mu\text{l}$  w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF; oraz tzw. „nieudanych mobilizantów” tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem (NWM) (*PPL Mozobil 2013*).

## 1.5 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono według schematu zilustrowanego na poniższym wykresie. W tym celu wykorzystane zostały informacje dotyczące statystyk liczby rozliczonych hospitalizacji publikowane na stronach internetowych NFZ, jak również dane pochodzące z publikacji odnalezionych w przebiegu przeprowadzonego szybkiego przeglądu baz danych informacji medycznych (z ang. *Rapid Review*).

*Wykres 6. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej wraz ze źródłem danych wykorzystanych w opracowaniu.*



### 1.5.1 Liczba pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2010 rozpoznania chłoniaka Hodgkina postawiono u 363 kobiet oraz u 343 mężczyzn, chłoniaka nieziarniczego (kody rozpoznań C82-C85 i C96) u 1303 kobiet oraz 1417 mężczyzn, natomiast szpiczaka mnogiego rozpoznano u 570 kobiet oraz 676 mężczyzn. Szczegółowe dane pochodzące z lat 2008-2010 dotyczące rozpoznań w kolejnych latach u chorych od 18 r. ż. zestawiono w tabeli poniżej (*KRN 2013*).



Tabela 14. Liczba rozpoznań C81-C85 oraz C90 i C96 postawionych w latach 2008-10 u osób  $\geq 18$  r.ż. (KRN 2013).

| Rozpoznanie | ICD 10 | 2008      |             | 2009        |             | 2010        |             |
|-------------|--------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             |        | kobiety   | mężczyźni   | kobiety     | mężczyźni   | kobiety     | mężczyźni   |
| HL          | C81    | 312       | 317         | 303         | 327         | 316         | 162         |
|             | C82    | 126       | 117         | 170         | 125         | 181         | 162         |
|             | C83    | 652       | 701         | 686         | 699         | 747         | 825         |
| NHL         | C84    | 58        | 110         | 75          | 104         | 82          | 140         |
|             | C85    | 356       | 321         | 318         | 340         | 293         | 290         |
|             | C96    | 35        | 32          | 42          | 36          | 42          | 28          |
| MM          | C90    | 613       | 559         | 629         | 503         | 676         | 570         |
| łącznie     |        | 2 152+17* | 2 157 + 19* | 2 222 + 16* | 2 132 + 22* | 2 337 + 18* | 2 291 + 11* |

\* oszacowanie liczby chorych w wieku 18-19 lat, łącznie dla wszystkich rozpoznań.

Łączna liczba chorych z rozpoznaniem NHL/HL/MM wyniosła w 2010 roku 4,7 tys. osób.

### 1.5.2 Odsetki pacjentów z co najmniej jedną próbą mobilizacji

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |

### 1.5.3 Populacja pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem aktualnej mobilizacji (Grupa PNAM)

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 1.5.4 Populacja pacjentów z niepowodzeniem pierwszej mobilizacji (grupa NWM)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 1.5.5 Łączna populacja pacjentów kwalifikująca się do programu lekowego

Podsumowanie wstępnych obliczeń mających na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej, która spełnia kryteria włączenia do programu leczenia przy pomocy pleryksaforu zestawiono w tabeli poniżej.

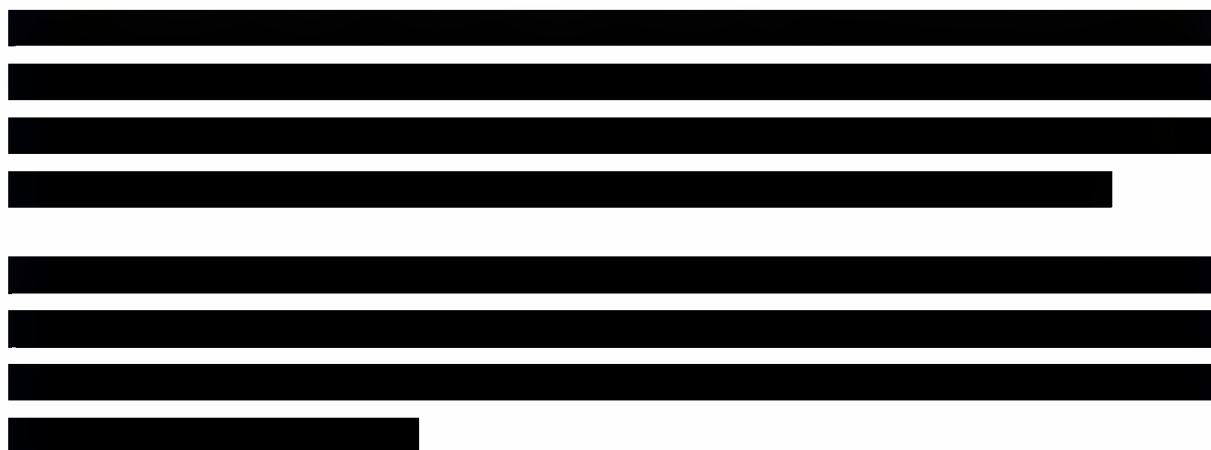


## 1.6 Obecna praktyka kliniczna – mobilizacja komórek krwiotwórczych przed procedurą auto-HSCT

W mobilizacji komórek krwiotwórczych (PBSC) stosowane są zarówno metody opierające się na podawaniu G-CSF, jak również bardziej złożone schematy postępowania, wykorzystujące czynniki wzrostowe oraz chemioterapię (*Dmoszyńska 2012*). Szczegółowe informacje dotyczące schematów mobilizacyjnych zaprezentowano w podrozdziałach dotyczących leczenia szpiczaka oraz procedury przeszczepienia (p. wyżej, rozdz. 1.2.3.1).

Stosowanie pleryksaforu w warunkach polskich oceniane było w retrospektywnym badaniu zrealizowanym dzięki programowi charytatywnemu producenta Mozobilu (CUP, z ang. *Compassionate Use Program*), który umożliwił wybranym pacjentom bezpłatny dostęp do leku. Badanie objęło 61 chorych, leczonych w 11 polskich ośrodkach hematologicznych, z których 23 postawione miało rozpoznanie MM, 20 – NHL, a 18 – HL (*Basak 2012a*).

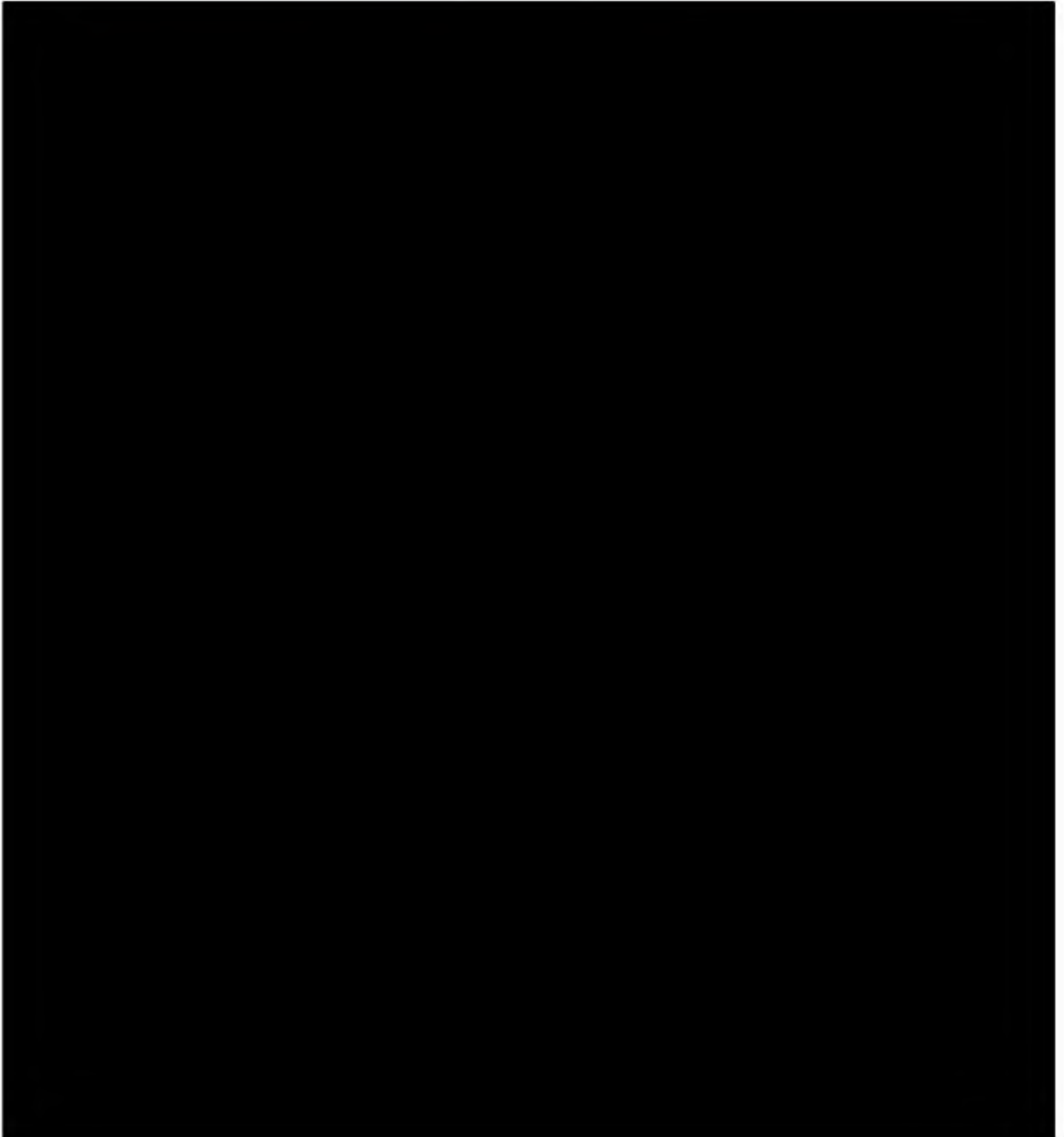
Należy zauważyć, że wśród chorych mogących otrzymywać pleryksafor istnieje specyficzna grupa pacjentów, u których nie udaje się dokonać skutecznej mobilizacji komórek krwiotwórczych, a tym samym dokończyć sekwencji leczenia z wysokodawkową chemioterapią, gdyż brak jest materiału do przeszczepienia po wykonaniu mieloablacji wysokimi dawkami chemioterapii. Taka grupa chorych może odnieść korzyści z tzw. **mobilizacji ratunkowej (podanie interwencyjne pleryksaforu)**, czyli z podania pleryksaforu na późnym etapie mobilizacji. Dotychczasowe próby z tego typu postępowaniem wskazują, że pleryksafor można skutecznie zastosować w celu dokończenia mobilizacji u pacjentów, którzy nie rokują uzyskania odpowiedniej liczby komórek CD34+ (*Basak 2012a*).



Poniżej zamieszczono schemat przedstawiający umiejscowienie programu lekowego z udziałem pleryksaforu w obecnej praktyce klinicznej w Polsce.

Mozobil® (pleryksafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim

*Wykres 7. Możliwość zastosowania pleryksaforu (PXF) w obecnej praktyce klinicznej.*





## 1.7 Opis ocenianej interwencji Mozobil®

Ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Dnia 20 października 2004 r. produkt leczniczy Mozobil® zawierający pleryksafor został oznaczony jako lek sierocy - czyli znajdujący zastosowanie w leczeniu choroby rzadkiej (wpis do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/04/227). Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. (WE nr 141/2000) choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 tysięcy mieszkańców. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba rzadka występuje z częstością  $\leq 5$  przypadków na 10 tysięcy osób (NFZ 10/05/2012)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 18 kwietnia 2013 roku (*ChPL Mozobil 2013*).

### 1.7.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/09/537/001.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: lipiec 2009 roku.

### 1.7.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunostymulujące.

### 1.7.3 Kod ATC

L03AX16

### 1.7.4 Dostępne preparaty

Mozobil 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.

### 1.7.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania. Pleryksafor 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 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.

Badania farmakokinetyki prowadzono w grupie pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego, którzy otrzymywali pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg m.c. po leczeniu wprowadzającym G-CSF (10  $\mu$ g/kg m.c. raz na dobę przez 4 kolejne dni).

Wchłanianie. Pleryksafor szybko wchłania się po wstrzyknięciu podskórnym, a maksymalne stężenie występuje po ok. 30-60 min. ( $t_{max}$ ). Maksymalne stężenie pleryksaforu w osoczu ( $C_{max}$ ) po podaniu podskórnym w dawce 0,24 mg/kg m.c. poprzedzonym 4-dniowym leczeniem wprowadzającym G-CSF wynosiło  $887 \pm 217$  ng/ml, a ekspozycja ogólnoustrojowa ( $AUC_{0-24}$ )  $4337 \pm 922$  ng·h/ml.

Dystrybucja. Pleryksafor w umiarkowanym stopniu (do 58%) wiąże się z białkami osocza u ludzi. Pożorna objętość dystrybucji pleryksaforu u ludzi wynosi 0,3 l/kg, co oznacza, że pleryksafor występuje głównie (choć nie wyłącznie) w przestrzeni pozanaczyniowej.

Metabolizm. W warunkach *in vitro* pleryksafor nie jest metabolizowany przez mikrosomy lub pierwotne hepatocyty ludzkiej wątroby, ani nie wykazuje hamowania wobec głównych enzymów metabolizujących leki w obrębie układu CYP-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5). W badaniach ludzkich hepatocytów *in vitro* wykazano, że pleryksafor nie powoduje indukcji enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Przytoczone wyniki sugerują, że stosowanie pleryksaforu wiąże się z niewielkim ryzykiem interakcji lekowych z udziałem układu enzymatycznego P-450.

**Eliminacja.** Pleryksafor jest wydalany głównie z moczem. U zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek po podaniu produktu w dawce 0,24 mg/kg m.c. około 70% podanej dawki wydalano się z moczem w niezmienionej postaci w ciągu 24 godzin. Okres półtrwania fazy eliminacji z osocza ( $t_{1/2}$ ) wynosi 3-5 godzin. W badaniu *in vitro* z wykorzystaniem modeli komórkowych MDCKII i MDCKIIMDR1 pleryksafor nie działał jako substrat, ani inhibitor glikoproteiny P.

### Specjalne grupy pacjentów

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.** Po podaniu pleryksaforu w pojedynczej dawce 0,24 mg/kg m.c. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia obserwowano zmniejszenie klirensu nerkowego w stopniu korelującym z klirensem kreatyniny (CrCl). Średnia  $AUC_{0-24}$  pleryksaforu u pacjentów z łagodnymi (CrCl 51-80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 5410 ng·h/ml, u pacjentów z umiarkowanymi (CrCl 31-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 6780 ng·h/ml, a u pacjentów z ciężkimi (CrCl  $\leq$ 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 6990 ng·h/ml, uzyskane wartości przewyższały ekspozycję u zdrowych osób o prawidłowej czynności nerek (5070 ng·h/ml). Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wartość  $C_{max}$ .

**Płeć.** W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano związku pomiędzy płcią a farmakokinetyką pleryksaforu.

**Pacjenci w podeszłym wieku.** W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano związku pomiędzy wiekiem a farmakokinetyką pleryksaforu.

**Dzieci i młodzież.** Istnieją niepełne dane farmakokinetyczne u dzieci.

## **1.7.6 Wskazania**

Produkt Mozobil w skojarzeniu z G-CSF jest stosowany do zwiększenia 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.

## **1.7.7 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem leczniczym Mozobil powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii. Procedury mobilizacji komórek i aferezy należy wykonywać we współpracy z ośrodkiem onkologicznym lub hematologicznym dysponującym

odpowiednim doświadczeniem i możliwością prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

**Dawkowanie.** Zalecana dobowa dawka pleryksaforu wynosi 0,24 mg/kg m.c. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF). W badaniach klinicznych produkt Mozobil zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni.

Dawkę należy obliczać na podstawie masy ciała pacjenta zmierzonej w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu. W badaniach klinicznych dawkę pleryksaforu obliczano dla pacjentów o wadze do 175% należnej masy ciała. Nie prowadzono badań dot. dawkowania ani leczenia pleryksaforem pacjentów o wadze przekraczającej 175% należnej masy ciała. Należną masę ciała można obliczyć z poniższych równań:

- Mężczyźni (kg):  $50 + 2,3 \times ((\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60)$
- Kobiety (kg):  $45,5 + 2,3 \times ((\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60)$

Ponieważ większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa, nie należy stosować dobowych dawek pleryksaforu przekraczających 40 mg.

**Zalecane produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym.** W przetłomowych badaniach klinicznych potwierdzających wskazania do stosowania produktu Mozobil wszyscy uczestnicy otrzymywali G-CSF raz na dobę rano w dawce 10 µg/kg m.c. przez 4 kolejne dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu i codziennie rano przed aferezą.

### **Specjalne grupy pacjentów**

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.* U pacjentów z klirensiem kreatyniny 20-50 ml/min, dawkę pleryksaforu należy zmniejszyć o jedną trzecią do 0,16 mg/kg m.c./dobę. Istnieją niepełne dane kliniczne dotyczące tej modyfikacji dawkowania. Aktualne niepełne doświadczenie kliniczne nie pozwala na publikację innych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, ani zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów hemodializowanych.

Ponieważ większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa, nie należy przekraczać dobowej dawki pleryksaforu 27 mg u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min.

*Dzieci i młodzież.* Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Mozobil w kontrolowanych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży.

*Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat).* Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny  $\leq 50$  ml/min (p. wyżej, Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek). Na ogół należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania dla pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ częstość występowania zaburzeń czynności nerek wrasta z wiekiem.

**Sposób podawania.** Podanie podskórne. Każda fiolka produktu Mozobil jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed podaniem leku należy wzrokowo sprawdzić zawartość fiolki. Nie podawać leku, jeśli widoczne są odbarwienia lub cząstki stałe. Ponieważ produkt Mozobil jest dostarczany w postaci jałowej, niezawierającej konserwantów, należy stosować aseptyczną technikę pracy podczas pobierania zawartości fiolki do odpowiedniej strzykawki do wstrzyknięć podskórnych.

#### 1.7.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 1.7.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Możliwość mobilizacji komórek nowotworowych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego.** Nie prowadzono wystarczających badań dotyczących reinfuzji komórek nowotworowych. Po zastosowaniu produktu 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 przeprowadzono wyczerpujących badań oceniających znaczenie kliniczne teoretycznego ryzyka rekrutacji komórek nowotworowych. W badaniach klinicznych nie obserwowano mobilizacji komórek nowotworowych po podaniu pleryksaforu pacjentom z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego lub szpiczaka mnogiego.

**Mobilizacja komórek nowotworowych u pacjentów z rozpoznaniem białaczki.** Produkt Mozobil i G-CSF podawano pacjentom z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej i białaczki plazmatycznej w ramach programu rozszerzonego dostępu. W niektórych przypadkach stwierdzono zwiększenie liczby komórek białaczkowych we krwi. Podczas mobilizacji komórek krwiotwórczych pleryksafor może powodować mobilizację i przedostawanie się komórek białaczkowych do produktu aferezy. Tak



więc nie zaleca się stosowania pleryksaforu w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych ani pobierania szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem białaczki.

### **Efekty hematologiczne**

*Hiperleukocytoza.* Stosowanie produktu Mozobil w skojarzeniu z G-CSF powoduje zwiększenie puli krążących leukocytów oraz macierzystych komórek krwiotwórczych. Podczas leczenia produktem leczniczym Mozobil należy monitorować leukocytozę. W przypadku stosowania produktu Mozobil u pacjentów z neutrofilią krwi obwodowej przekraczającą 50 000/ $\mu$ l należy uwzględnić wszystkie przesłanki kliniczne.

*Małopłytkowość.* Małopłytkowość, znane powikłanie aferezy, obserwowano również u pacjentów otrzymujących produkt Mozobil. Podczas stosowania produktu Mozobil i aferezy należy monitorować liczbę płytek krwi.

**Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych.** Podczas stosowania produktu Mozobil i aferezy należy monitorować liczbę leukocytów i trombocytów.

**Reakcje alergiczne.** Stwierdzono niezbyt częste przypadki reakcji ogólnoustrojowych (np. pokrzywka, obrzęk okołogałkowy, duszność lub niedotlenienie) związanych ze stosowaniem produktu Mozobil we wstrzyknięciach podskórnych. Objawy ustępowały samoistnie lub pod wpływem leczenia (stosowano np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, nawodnienie lub tlenoterapię). Ze względu na ryzyko tych reakcji należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

**Reakcje wazowagalne.** Po wstrzyknięciach podskórnych mogą wystąpić reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia. Ze względu na ryzyko wymienionych reakcji należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

**Powiększenie śledziony.** W badaniach przedklinicznych stwierdzono związek pomiędzy hematopoezą pozaszpikową a większą bezwzględną lub względną masą śledziony u szczurów, którym podawano pleryksafor we wstrzyknięciach podskórnych raz na dobę przez dłuższy okres (2 do 4 tygodni) w dawkach ok. 4-krotnie przekraczających zalecane dla ludzi.

W badaniach klinicznych nie prowadzono szczegółowych analiz rozmiarów śledziony u pacjentów otrzymujących pleryksafor. Nie można wykluczyć możliwości powiększenia śledziony pod wpływem stosowania pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF. Po podaniu G-CSF rzadko może dojść do pęknięcia

śledzony. Należy wykonać badanie śledzony, jeśli podczas stosowania produktu Mozobil w skojarzeniu z G-CSF wystąpi ból w lewym nadbrzuszu i (lub) okolicy łopatki lub barku.

**Sód.** Jedna dawka produktu Mozobil zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, zatem produkt może być uznany jako „bez zawartości sodu”.

#### 1.7.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

**Ciąża.** Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pleryksaforu u kobiet w ciąży. Na podstawie mechanizmu działania farmakodynamicznego postuluje się występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przyjmowały pleryksafor w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne. Nie należy stosować produktu Mozobil w ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wymaga leczenia pleryksaforem.

**Kobiety w wieku rozrodczym.** Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

**Karmienie piersią.** Nie wiadomo, czy pleryksafor przenika do mleka karmiących matek i nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. Podczas stosowania produktu Mozobil należy przerwać karmienie piersią.

**Płodność.** Wpływ pleryksaforu na płodność mężczyzn i kobiet nie jest znany.

#### 1.7.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału enzymów CYP układu P-450 w metabolizmie pleryksaforu ani indukcji lub inhibicji enzymów CYP P-450 pod wpływem pleryksaforu. W badaniu *in vitro* pleryksafor nie działał jako substrat ani inhibitor glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych po dodaniu rytuksymabu do schematu leczenia mobilizującego (pleryksafor i G-CSF) pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym nie stwierdzono wpływu na bezpieczeństwo pacjentów ani uzysk komórek CD34+.

#### 1.7.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Mozobil może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U niektórych pacjentów występowały zawroty głowy, przewlekłe

zmęczenie lub reakcje wazowagalne, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

### **1.7.13**      **Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Produkt Mozobil® nie jest obecnie refundowany. Należy zaznaczyć, że pleryksafor był dostępny jako lek bezpłatny dla pacjentów w ramach programu charytatywnego producenta leku (z ang. *Compassionate Use Programme, CUP*), realizowanego w ośrodkach hematologicznych na terenie Europy oraz Stanów Zjednoczonych (*Basak 2012a*). Wyniki dla polskiej populacji uwzględnionej w tym programie dostępne są dla 61 osób (dane z 2010 roku, *Basak 2011b*).

## 1.8 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania pleryksaforu

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania pleryksaforu w schematach mobilizacji PBSC przed planowanym zabiegiem autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych przeszukano doniesienia następujących organizacji oraz towarzystw naukowych:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *American Society of Hematology (ASH)*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- *Alberta Health Services (AHS)*

Wytyczne dotyczące zastosowania pleryksaforu w schematach mobilizacji odnaleziono jedynie w dokumentach *Alberta Health Services*. W opinii ekspertów AHS przedstawionej w standardach postępowania w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych, podawanie pleryksaforu wskazane jest u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu mobilizacji, jak również w postaci mobilizacji ratunkowej, tj. u chorych z niewystarczającą zawartością HSC po zastosowaniu standardowego schematu mobilizacji (*AHS 2011*).

W doniesieniach pozostałych wymienionych organizacji nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania pleryksaforu.

Dokonano również przeglądu zasobów sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne dotyczące stosowania pleryksaforu u pacjentów leczonych z powodu szpiczaka sygnowane przez *International Myeloma Working Group (Giralt 2009)*. Autorzy cytowanej publikacji wskazują na szereg potencjalnych korzyści, mogących wynikać ze stosowania pleryksaforu u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu mobilizacji przy pomocy stosowanych technik (z ang. *Hard to Mobilize*). Podsumowanie tez zawartych w publikacji *Giralt 2009* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Potencjalne korzyści wynikające z zastosowania pleryksaforu (Giralt 2009).

| Korzyść  | Uzasadnienie  |
|--|---|
| Poprawa w zakresie przewidywalności zbioru komórek macierzystych | <ul style="list-style-type: none"> <li>Większa przewidywalność wzrostu liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej ułatwia zaplanowanie czasu aferez</li> <li>Pacjenci leczeni z powodu MM uzyskiwali 3-krotnie większe liczby komórek macierzystych w 1. dniu w porównaniu do chorych mobilizowanych wyłącznie G-CSF</li> </ul> |
| Ograniczenie kosztów przeszczepienia komórek krwiotwórczych      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie liczby zużywanych zasobów (np. liczby aferez)</li> <li>Mediana liczby dni niezbędnych do zgromadzenia 6 milionów komórek CD34+/kg m.c. była o 3 mniejsza w stosunku do G-CSF</li> </ul>   |
| Potencjalne gromadzenie większej liczby komórek krwiotwórczych   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Umożliwia częstsze zastosowanie wysokodawkowej terapii wspieranej HSCT jako leczenia ratunkowego</li> <li>Umożliwia podjęcie prób wpływu przetaczania dużej liczby komórek CD34+ (tj. <math>&gt; 10 \times 10^6</math>/kg m.c.)</li> </ul>   |



## 1.9 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny pleryksaforu

Warunkiem wykonania przeszczepienia autologicznego jest zebranie od chorego odpowiedniego plonu krwiotwórczych komórek macierzystych CD34+, zapewniającego regenerację hematopoezy po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii, mającej na celu zniszczenie komórek nowotworowych (Basak 2012a). Obecnie w większości przypadków auto-HSCT przeszczepia się komórki macierzyste pozyskiwane z krwi obwodowej – w Europie w roku 2009 z tego materiału korzystano w 99% przypadków (Larghero 2012), a w Polsce – w ponad 86% w roku 2012 (NFZ JGP 2012).

Celem zwiększenia liczby krążących obwodowo komórek macierzystych przeprowadza się zabiegi mobilizacji. Tradycyjny schemat mobilizacji zawsze zawiera zastosowanie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów – G-CSF (w Polsce dostępne są dwa refundowane preparaty G-CSF, w których przypadku wśród wskazań rejestracyjnych zawarta jest mobilizacja komórek krwiotwórczych – filgrastim i lenograstim). Pierwszym czynnikiem wykorzystywanym do mobilizacji był czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF, ale jego preparaty są w Polsce niedostępne (Basak 2012a).

Obok zastosowania G-CSF w monoterapii możliwe jest również zastosowanie G-CSF wraz chemioterapią, jako protokołu mobilizacyjnego. Chemioterapia wykorzystywana w celu mobilizacji obejmuje schematy stosowane wyłącznie do tego celu lub schematy wykorzystywane w leczeniu choroby podstawowej a ich dodatkowym efektem jest mobilizacja komórek krwiotwórczych (Basak 2012a). Wytyczne PUO precyzują dwa schematy terapii stosowane w leczeniu mobilizującym w przypadku szpiczaka mnogiego. Obejmują one schemat **G-CSF + cyklofosfamid** (dodatkowo mesna jako ochrona przed krwotocznym zapaleniem pęcherza w związku z zastosowaniem cyklofosfamidu), oraz **G-CSF + etopozyd** (Dmoszyńska 2011). Zastosowanie cyklofosfamidu w skojarzeniu z G-CSF jest najczęstszym schematem chemiomobilizacji, zwłaszcza w przypadku szpiczaka i chemioterapii dedykowanej tylko przeprowadzeniu mobilizacji. Inne schematy obejmują podanie etopozydu lub arabinozydu cytozyny w dużych dawkach w połączeniu z G-CSF. W przypadku chorych na chłoniaka, najczęściej wykorzystuje się schematy chemioterapii indukcyjnej lub ratunkowej z G-CSF – np. DHPA (dekametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, cytarabina, cisplatyna, metyloprednizolon), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).

W odnalezionym badaniu klinicznym wykonanym z udziałem polskich chorych z chłoniakami lub szpiczakiem mnogim (*Polish compassionate use experience*), oceniano skuteczność pleryksaforu w powtórnej próbie mobilizacji (Basak 2011). W badaniu tym podano informacje na temat schematów

chemioterapii stosowanych w poprzedniej, nieudanej próbie mobilizacji. Schematy te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Schematy chemioterapii stosowane z G-CSF w mobilizacji komórek krwiotwórczych u chorych z NHL, HL, MM w polskich warunkach (Basak 2011).

| Schemat chemioterapii       | Liczba chorych (NHL/HL/MM) | Odsetek |
|-----------------------------|----------------------------|---------|
| Wysokodawkowy cyklofosfamid | ■                          | ■       |
| ICE                         | ■                          | ■       |
| IVE                         | ■                          | ■       |
| ESHAP                       | ■                          | ■       |
| BEACOPP                     | ■                          | ■       |
| CED                         | ■                          | ■       |
| Etopozyd                    | ■                          | ■       |
| Dexa-BEAM                   | ■                          | ■       |
| DHAP                        | ■                          | ■       |
| R-ICE                       | ■                          | ■       |
| Wysokodawkowy etopozyd      | ■                          | ■       |
| BEACOPP                     | ■                          | ■       |
| Hyper-CVAD                  | ■                          | ■       |
| HAD-R                       | ■                          | ■       |
| MA                          | ■                          | ■       |
| <b>Razem</b>                | ■                          | ■       |

W celu wykonania pierwszej mobilizacji lub remobilizacji komórek krwiotwórczych u chorych z NHL/HL/MM w Polsce najczęściej stosuje się czynnik wzrostu typu G-CSF lub chemioterapię w połączeniu z G-CSF. W poniższej tabeli zaprezentowano częstość stosowania poszczególnych metod mobilizacji w Polsce w opinii ekspertów.

Tabela 18. Stosowane w Polsce u chorych z NHL, HL, MM refundowane technologie medyczne w celu wykonania pierwszej mobilizacji lub remobilizacji komórek krwiotwórczych.



[Redacted text block]

Uwzględniając obowiązujące wytyczne kliniczne PUO (Dmaszyńska 2011) oraz obecną praktykę kliniczną (Basak 2011, Basak 2012a) [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mozobil® (pleryksafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim

[Redacted text block]

## 1.10 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information regarding optional technologies and their refundation status.]

[Redacted text block]



Tabela 19. Komparatory pleryksaforu oraz informacje dotyczące odpłatności (MZ 24/04/2013).

| Lp. | Nazwa preparatu | Działanie  | Kod        | Kod        | Kod        | Kod        | Kod        | Kod        |
|-----|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 2   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 3   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 4   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 5   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 6   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 7   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 8   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 9   | [redacted]      | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Mozobil® (pleryksafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim

### 1.11 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny pleryksaforu

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, w raporcie oceniane powinny być efekty zdrowotne stanowiące istotne klinicznie punkty końcowe (AOTM 2010). Wykonanie przeszczepienia autologicznego jest standardowym postępowaniem u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz w przypadku nawrotu chłoniaków nieziarnicznych lub Hodgkina, dzięki czemu zwiększa się prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji i wydłużenie przeżycia chorych. Możliwość przeprowadzenia procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych jest ściśle uzależniona od zgromadzenia w wyniku leczenia mobilizującego odpowiedniej liczby PBSC (Basak 2012, Zaucha 2012). Pleryksafor podawany jest u chorych, u których mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych jest niewystarczająca (ChPL Mozobil 2013).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nadrzędnym celem przeprowadzenia auto-HSCT jest leczenie chłoniaka lub szpiczaka, dlatego należy ocenić istotne klinicznie punkty końcowe, tj.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1.12 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Mozobil® stosowanego w mobilizacji komórek krwiotwórczych przed planowanym zabiegiem HSCT u chorych na chłoniaki lub szpiczaka mnogiego (wykorzystywano również nazwę międzynarodową leku – pleryksafor, z ang. *plerixafor*) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Danish Medicines Agency (DMA)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *College voor zorgverzekeringen (CVZ)*;
- *L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*;
- *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;

Dane na temat refundacji ocenianego leku odnaleziono w sześciu spośród przeszukanych baz agencji oceny technologii medycznych.

Eksperti szkockiej SMC w decyzji z dnia 9 grudnia 2009 roku dopuścili pleryksafor do stosowania w skojarzeniu z G-CSF celem poprawy mobilizacji komórek krwiotwórczych przed planowanym zabiegiem auto-HSCT u chorych na chłoniaki oraz szpiczaka mnogiego, u których mobilizacja była utrudniona (z ang. *mobilise poorly*) (SMC 2009).

W analogicznym wskazaniu pleryksafor otrzymał w marcu 2010 roku pozytywną rekomendację walijskiej agencji *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2010)*.

Francuska *Haute Autorité de Santé* również wydała pozytywną rekomendację dla włączenia pleryksaforu do listy leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych we wskazaniu oraz dawkowaniu przedstawionym w charakterystyce produktu (HAS 2009).

Dokument holenderskiej *College voor zorgverzekeringen* datowany na 2 grudnia 2010 informuje o negatywnej rekomendacji dla refundacji pleryksaforu we wskazaniu: mobilizacja komórek macierzystych u pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim przed ich autologicznym przeszczepieniem, gdy wcześniejsza mobilizacja była niewystarczająca (CVZ 2010). Decyzja oparta została na niewystarczających zdaniem ekspertów CVZ relacji kosztów do uzyskiwanych korzyści.

Eksperci kanadyjskiej agencji CADTH nie rekomendują umieszczenia Mozobilu na liście preparatów refundowanych w mobilizacji komórek krwiotwórczych u chorych na chłoniaki lub szpiczaka mnogiego. Jako przyczynę takiej decyzji podają brak zidentyfikowanych RCT oceniających pleryksafor w populacji pacjentów, u których doszło do niepowodzenia mobilizacji komórek PBSC przy pomocy samego G-CSF. Jako ograniczenia analizy wnioskodawcy kanadyjscy eksperci wskazują brak uniwersalnej definicji niepowodzenia mobilizacji oraz niepewność co do przełożenia punktu końcowego uzyskiwanego w badaniach klinicznych, tj. uzyskiwanego w czasie plonu komórek macierzystych, na odsetek pacjentów poddawanych procedurze autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (CADTH 2012).

Warto podkreślić, że pleryksafor jest lekiem sierocym, z definicji stosownym u wąskiej grupy chorych, nie należy tym samym spodziewać się publikacji dużych prób klinicznych we wnioskowanej populacji. Jednocześnie należy zauważyć, że w okresie od wydania kanadyjskiej rekomendacji opublikowane zostały analizy dla podgrup pacjentów z badań RCT z przewidywanym niepowodzeniem mobilizacji, które wykorzystane zostały w niniejszym raporcie.

Podobnie australijska komisja PBAC odrzuciła w lipcu 2012 roku wniosek o wpisanie pleryksaforu na listy leków refundowanych we wskazaniu leczenia pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem, wymagających auto-HSCT, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszej próby pobrania komórek krwiotwórczych.

[Redacted text block]



Na stronach brytyjskiej NICE, irlandzkiej NCPE, niemieckiej IQWiG, włoskiej AIFA, szwedzkiej TLV oraz duńskiej DMA nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania pleryksaforu.

Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych nie wydała dotychczas stanowiska w sprawie zastosowania pleryksaforu w żadnym ze wskazań rejestracyjnych.

Tabela 20. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla pleryksaforu.

| Kraj      | Agencja HTA  | Rekomendacja | referencja |
|-----------|--|--------------|------------|
| Szkocja   | Scottish Medicines Consortium                        | pozytywna    | SMC 2009   |
| Walia     | All Wales Medicines Strategy Group                   | pozytywna    | AWMSG 2010 |
| Francja   | Haute Autorité de Santé                              | pozytywna    | HAS 2009   |
| Holandia  | College voor zorgverzekeringen                       | negatywna    | CVZ 2010   |
| Kanada    | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health | negatywna    | CADTH 2012 |
| Australia | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee           | negatywna    | PBAC 2012  |

## 1.13 Zakres analiz

### 1.13.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pleryksaforu w leczeniu mobilizującym przed planowanym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych u chorych na chłoniaki lub szpiczaka mnogiego, po wcześniejszym niepowodzeniu mobilizacji komórek krwiotwórczych lub z niepowodzeniem mobilizacji stwierdzanym w trakcie jej przeprowadzania. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011) oraz zgodnie z minimalnymi wymaganiami, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący **schemat PICO**:

- Populacja (**P**, z ang. *population*) – chorzy z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytom), wymagający mobilizacji komórek macierzystych celem ich pobrania i następnie autologicznego przeszczepienia, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca, obejmując „potwierdzonych złych mobilizantów”, tj. pacjentów, u których aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, oraz „nieudanych mobilizantów”, tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem;
- Interwencja (**I**, z ang. *intervention*) – pleryksafor w postaci wstrzyknięć podskórnych podawany w skojarzeniu z G-CSF (w tym w skojarzeniu z G-CSF i chemioterapią – chemiomobilizacja);

• Komparatory (**C**, z ang. *comparison*) –

• Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O**, z ang. *outcome*)

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.13.2 Analiza ekonomiczna

Ze względu na ściśle powiązanie wykonywania mobilizacji komórek krwiotwórczych z wykonaniem auto-HSCT lub dalszym postępowaniem wynikającym z niepowodzenia mobilizacji, lub nawrotu choroby, model ekonomiczny powinien kompleksowo obejmować cały proces leczenia (także z uwzględnieniem dalszych linii leczenia) chorych z wyróżnionych następujących podgrup: chorzy z chłoniakami (NHL/HL), chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym (MM), a także chorzy z przewidywanym niepowodzeniem aktualnej mobilizacji (PNAM) i chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej mobilizacji (NWM). Ocena ekonomiczna stosowania pleryksaforu (Mozobil) powinna uwzględniać porównanie ze scenariuszem, w którym lek ten nie byłby refundowany, i w związku z tym nie byłby stosowany na jakimkolwiek etapie leczenia u tych chorych.

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna powinna mieć charakter analizy kosztów użyteczności zmierzającej do określenia wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (zł/QALY), lub gdyby dane na temat użyteczności stanów zdrowia u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka okazały się niedostępne lub mało wiarygodne, możliwe jest ograniczenie się do analizy kosztów efektywności z oceną inkrementalnego kosztu dodatkowego roku życia (zł/LYG).

Ze względu na postępujący mimo leczenia charakter choroby, zwykle kończącej się przedwczesnym zgonem chorego, wskazane jest przyjęcie w analizie dożywotniego horyzontu czasowego. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej możliwe jest skonstruowanie modelu *de novo* bądź wykorzystanie istniejących, wiarygodnych modeli farmakoekonomicznych po ich adaptacji do polskich warunków

Zakładając, że produkt Mozobil® będzie finansowany w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012) w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W sytuacji, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

W celu zidentyfikowania innych modeli dotyczących tego samego problemu należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych w rozważanym wskazaniu. Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

### 1.13.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu Mozobil® w ramach programu lekowego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zgodnie z którym pleryksafor nie jest refundowany; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po objęciu produktu Mozobil® programem lekowym.

W pierwszej kolejności (na podstawie polskich danych epidemiologicznych i, w razie potrzeby, opinii polskich ekspertów klinicznych) należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu, z uwzględnieniem rozpatrywanych podgrup: chorzy z chłoniakami (NHL/HL), chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym (MM), a także chorzy z przewidywanym niepowodzeniem aktualnej mobilizacji (PNAM) i chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej mobilizacji (NWM).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów –

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 2 Piśmiennictwo

**Adamczyk-Cioch 2011**

Adamczyk-Cioch M. Rola przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2011;2(2):131–139

**AHS 2011**

Alberta Bone Marrow And Blood Cell Transplant Program: Standard Practice Manual Alberta Health Services 2011. dostępne on-line pod adresem: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-bmt-manual.pdf> Data ostatniego dostępu 26 czerwca 2013 r.

**AWMSG 2010**

All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Plerixafor (Mozobil®) – Marzec 2010. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Plerixafor%20\\_Mozobil\\_%20FAR.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Plerixafor%20_Mozobil_%20FAR.pdf) Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.

**Bensinger 2009**

Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;43(3):181–95.

**CADTH 2012**

CDEC final recommendation. Plerixafor (Mozobil – Genzyme Canada Inc.) Indication: Hematopoietic Stem Cell Mobilizer in Non-Hodgkin Lymphoma and Multiple Myeloma dostępne on-line pod adresem: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Mozobil\\_Sept-28-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Mozobil_Sept-28-12_e.pdf) Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.

**Campo 2011**

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 12;117(19):5019–32.

**Cheson 2007**

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO*. 2007 2;25(5):579–86.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**CVZ 2010**

College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport plerixafor (Mozobil®) bij de indicatie 'stamcelmobilisatie bij lymfoom of multipel myeloom'. Dostępne online pod adresem:

[http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1011+plerixafor+mozobil.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1011+plerixafor+mozobil.pdf)

Data ostatniego dostępu 26 czerwca 2013 r.

**Dmoszyńska 2011**

Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskracje plazmocytowe. W: Krzakowski M, Jędrzejczak WW, Kowalczyk JR (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2011 r. Tom II. Gdańsk 2012. Onkologia w praktyce klinicznej, 2011(7), suppl. B, 661 – 678.

- Giralt 2009** Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*. 2009;23(10):1904–12.
- GUS 2012** Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2012 r. Stan w dniu 31 XII 2012. Tabela 4.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_655\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_655_PLK_HTML.htm)Data ostatniego dostępu: 02 grudnia 2013r.
- HAS 2009** Commission De La Transparence. Avis 16 décembre 2009 Mozobil 20mg/ml, solution injectable. Dostępne pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/mozobil\\_-\\_ct-7232.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/mozobil_-_ct-7232.pdf) Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hill 2007** Hill QA, Buxton D, Pearce R, Gesinde MO, Smith GM, Cook G. An analysis of the optimal timing of peripheral blood stem cell harvesting following priming with cyclophosphamide and G-CSF. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;40(10):925–30.
- KRN 2013** Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne on-line pod adresem: <http://85.128.14.124/krn/> Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.
- Larghero 2012** Larghero J., Garcia J., Gluckman E. Sources and procurement of stem cells. W : *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European Society of Haematology 2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx> Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.
- Limat 2000** Limat S, Woronoff-Lemsi MC, Milpied N, Chartrin I, Ifrah N, Deconinck E, Gressin R, Colombat P, Cahn JY, Arveux P; Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Effect of cell determinant (CD)34+ cell dose on the cost and consequences of peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma patients in front-line therapy. *Eur J Cancer*. 2000;36(18):2360-7.
- Meder 2011** Meder J. Chłoniak Hodgkina. W: Mader J (red.). *Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii*. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011, 135 – 148.
- Meder 2012** Meder J. Chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa). W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012; 1670-1676.
- MZ 24/04/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.17. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=17>. Data ostatniego dostępu 26 czerwca 2013 r.

**NFZ 10/05/2012**

Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>

Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.

**NFZ 10/05/2013**

Zarządzenie Nr 28/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5449>

Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.

**NFZ JGP 2012**

Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów. Dane za rok 2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 roku.

**Passweg 2012**

Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(7):906–23.

**PBAC 2012**

November 2011 PBAC Outcomes - Subsequent Decisions not to Recommend. Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/plerixafor.pdf> Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.

**Philip 1995**

Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. i wsp. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1540–1545.

**PPL Mozobil 2013**

Projekt Programu Lekowego Mozobil. Warszawa 2013. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.

**Pusic 2008**

Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045–56.

**Romejko-Jarosińska 2011**

Romejko-Jarosińska J. Chłoniaki nawrotowe i oporne. Autotransplantacja komórek krwiotwórczych. W: Walewski J. (red.) Nowotwory Układu chłonnego.. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011, 191-199.

**Rosenbeck 2010**

Rosenbeck LL, Srivastava S, Kiel PJ. Peripheral Blood Stem Cell Mobilization Tactics. *Ann Pharmacother.* 2010 sty 1;44(1):107–16.

**SMC 2009**

Scottish Medicines Consortium. Plerixafor, 20mg/ml solution for injection (Mozobil) No. (594/09), decyzja z dnia 04 grudnia 2009.

Dostępne on-line pod adresem: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/plerixafor\\_\\_Mozobil\\_\\_FINAL\\_December\\_2009.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/plerixafor__Mozobil__FINAL_December_2009.doc_for_website.pdf)

Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.

- Sweetenham 1999** Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. i wsp. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3101–3109.
- Walewski 2011** Walewski J. Chłoniaki nieziarnicze. W: Mader J (red.). Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011, 121 – 134.
- Walewski 2011a** Walewski J. Pozostałe chłoniaki z obwodowych limfocytów B. W: Krzakowski M. Jędrzejczak WW, Kowalczyk JR (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2011 r. Tom II. Gdańsk 2012. *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2011(7), suppl. B, 679-716.
- Warzocha 2012** Warzocha K. Zespoły limfoproliferacyjne. Chłoniaki nieziarnicze. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2012; 1656-1670.
- WE nr 141/2000** Rozporządzenie (WE) 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16.12.1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:15:05:32000R0141:PL:PDF>  
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2013 r.
- Wojciechowska 2010** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. *Nowotwory Journal of Oncol.* 2010; 60(2):122–128.
- Zaucha 2007** Zaucha R, Zaucha JM, Walewski J, Jassem J. Aktualne wskazania do chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganą przeszczepieniem autologicznym komórek układu krwiotwórczego u chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2007 14;3(2):59–69.
- Zaucha 2012** Zaucha J., Hellman A. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2012; 1743-1749.

# Załączniki

Rozdział

III

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |

### 3.5 Spis wykresów

|   |    |
|---|----|
| Wykres 1. Liczba zarejestrowanych przypadków HL oraz NHL w zależności od płci w latach 2001-2010 wg KRN (KRN 2013). .....                                     | 23 |
| Wykres 2. Liczba zarejestrowanych przypadków MM w zależności od płci w latach 2001-2010 wg KRN (KRN 2013). .....  | 30 |
| Wykres 3. Wybór postępowania u chorego ze szpiczakiem mnogim (Dmaszyńska 2011, zmodyfikowane). .....  | 34 |
| Wykres 4. Wzajemny udział autologicznych przeszczepień szpiku (BM) oraz komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBSC) w latach 2009-2012 (NFZ JGP 2012). ..... | 38 |
| Wykres 5. Powikłania procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych (Zaucha 2012, zmodyfikowane) .....  | 46 |
| Wykres 6. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej wraz ze źródłem danych wykorzystanych w opracowaniu. ....                                       | 52 |
| Wykres 7. Możliwość zastosowania pleryksafaru (PXF) w obecnej praktyce klinicznej. ....   | 57 |

### 3.6 Spis tabel

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek B, T oraz NK wg WHO (Smolewski 2010, zmodyfikowane) .....   | 20  |
| Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych oraz chłoniaka Hodgkina wg Ann Arbor (Meder 2011). .....   | 25  |
| Tabela 3. Kryteria odpowiedzi na leczenie chłoniaków według International Harmonization Project (Cheson 2007). .....   | 29  |
| Tabela 4. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (Dmoszyńska 2011). .....   | 32  |
| Tabela 5. Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (Dmoszyńska 2011). .....  | 33  |
| Tabela 6. Schematy leczenia mobilizującego przed auto-HSCT u chorych na szpiczaka mnogiego (Dmoszyńska 2011). .....  | 35  |
| Tabela 7. Definicje odpowiedzi na leczenie szpiczaka mnogiego (Dmoszyńska 2011). .....   | 35  |
| Tabela 8. Wybór rodzaju przeszczepu w zależności od choroby nowotworowej (Zaucha 2012, zmodyfikowane). .....   | 36  |
| Tabela 9. Statystyki NFZ dotyczące liczby wykonanych autologicznych przeszczepień BM oraz PBSC w zależności od rodzaju procedury wg ICD-9 (NFZ JGP 2012). .....                | 37  |
| Tabela 10. Rodzaje i częstości stosowania schematów 1 linii chemioterapii u chorych z chłoniakami, z nawrotem po, lub z brakiem możliwości wykonania procedury auto-HSCT. .... | 40  |
| Tabela 11. Schematy chemioterapii najczęściej stosowane w pierwszej linii u chorych na NHL oraz HL (Romejko-Jarosińska 2011, zmodyfikowane). .....                             | 41  |
| Tabela 12. Zalety i wady schematów leczenia mobilizującego przed HSCT (Basak 2012a). .....   | 42  |
| Tabela 13. Przeżycia 5-letnie w HL, NHL oraz MM (Wojciechowska 2010). .....  | 47  |
| Tabela 14. Liczba rozpoznań C81-C85 oraz C90 i C96 postawionych w latach 2008-10 u osób ≥ 18 r.ż. (KRN 2013). .....  | 53  |
| Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – podsumowanie w oparciu o dane za rok 2010. ....   | 55  |
| Tabela 16. Potencjalne korzyści wynikające z zastosowania pleryksaforu (Giralt 2009). .....  | 67  |
| Tabela 17. Schematy chemioterapii stosowane z G-CSF w mobilizacji komórek krwiotwórczych u chorych z NHL, HL, MM w polskich warunkach (Basak 2011). .....                      | 69  |
| Tabela 18. Stosowane w Polsce u chorych z NHL, HL, MM refundowane technologie medyczne w celu wykonania pierwszej mobilizacji lub remobilizacji komórek krwiotwórczych. ....   | 70  |
| Tabela 19. Komparatory pleryksaforu oraz informacje dotyczące odpłatności (MZ 24/04/2013). .....   | 74  |
| Tabela 20. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla pleryksaforu. ....   | 80  |
| .....  | 95  |
| .....  | 107 |
| .....  | 124 |
| .....  | 132 |



### 3.7 Wkład autorów w opracowanie

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |