



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Zemcelpro (dorocubicel/nienamnożone komórki
CD34-)
we wskazaniu:
w leczeniu dorosłych pacjentów
z hematologicznymi nowotworami złośliwymi,
którzy wymagają allogenicznego przeszczepu
krwiotwórczych komórek macierzystych
po kondycjonowaniu mieloablacyjnym
i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj
odpowiednich komórek dawcy**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.19

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADR	działanie niepożądane leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
ATG	globulina antytymocytarna (ang. <i>anti-thymocyte globulin</i>)
BM	szpik kostny (ang. <i>bone marrow</i>)
CB	krew pępowinowa (ang. <i>cord blood</i>)
CBU	jednostka krwi pępowinowej (ang. <i>cord blood unit</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMML	przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
CPSS	indeks prognostyczny dla chorych z CMML (ang. <i>CMML – specific Prognostic Scoring System</i>)
CR1	pierwsza pełna remisja (ang. <i>first complete remission</i>)
CR2	druga pełna remisja (ang. <i>second complete remission</i>)
CRFS	przeżycie wolne od przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi i nawrotu choroby (ang. <i>chronic graft versus host disease-free and relapse-free survival</i>)
DFS	czas przeżycia wolny od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DLI	infuzja limfocytów dawcy (ang. <i>donor lymphocyte infusion</i>)
DRB1	gen w obrębie układu HLA
EBMT	Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku (ang. <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr virus</i>)
ELN	(ang. <i>European Leukemia Net</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	pełny zestaw analityczny (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLT3	gen kodujący kinazę tyrozynową (ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>)
G-BA	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GFS	przeżycie wolne od choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease-free survival</i>)
GRFS	przeżycie wolne od choroby przeszczep przeciw gospodarzowi i nawrotu choroby (ang. <i>graft versus host disease-free and relapse-free survival</i>)
GvHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>)
GVL	przeszczep przeciw białaczce (ang. <i>graft versus leukemia</i>)

Haplo	dawca haploidentyczny
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCT-CI	indeks chorób współistniejących w transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic cell transplantation-comorbidity index</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ludzki antygen leukocytarny (ang. <i>human leukocyte antigen</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HUS	zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. <i>haemolytic uremic syndrome</i>)
IRR	reakcje związane z wlewem (ang. <i>infusion-related reactions</i>)
KE	Komisja Europejska
MA	kondycjonowanie mieloablacyjne (ang. <i>myeloablative conditioning</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MMUD	dawca niespokrewniony z niepełną zgodnością (ang. <i>mismatched unrelated donor</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MSD	zgodny dawca spokrewniony (ang. <i>matched sibling donor</i>)
MUD	zgodny niespokrewniony dawca (ang. <i>matched unrelated donor</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NRM	śmiertelność niezwiązana z nawrotem (ang. <i>non relapse mortality</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAH	krwotok do pęcherzyków płucnych (ang. <i>pulmonary alveolar haemorrhage</i>)
PB	krew obwodowa (ang. <i>peripheral blood</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTLD	potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (ang. <i>post-transplant lymphoproliferative disorder</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAS	zestaw do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
TBI	całkowite napromieniowanie ciała (ang. <i>total body irradiation</i>)
TNC	całkowita liczba komórek jądrzastych (ang. <i>total nucleated cells</i>)
TRM	śmiertelność związana z przeszczepem (ang. <i>transplant-related mortality</i>)
URD	niespokrewniony dawca (ang. <i>unrelated donor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOD	choroba zarostowa żył (ang. <i>veno-occlusive disease</i>)
ZIN	(nl. <i>Zorginstituut Nederland</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	14
3.1. Szacowanie wielkości populacji	14
3.1.1. Opis metodyki	14
3.1.2. Wyniki oszacowań	14
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	14
4. Dowody naukowe	16
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
4.2. Opis badań	17
4.2.1. Opis komparatora	19
4.2.2. Opis punktów końcowych	19
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	20
4.4. Ocena jakości badań.....	20
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	20
5. Ocena siły interwencji.....	21
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	21
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	23
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	24
5.4. Podsumowanie siły interwencji	25
6. Ocena wpływu na budżet.....	27
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	27

6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	27
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	27
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	27
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	27
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	28
8.	Źródła.....	30
9.	Załączniki.....	31
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	31
9.2.	Strategia wyszukiwania	32
9.3.	Diagram selekcji publikacji	34
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	35
9.5.	Ocena jakości badań.....	37
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	37
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	38

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują terapię z wykorzystaniem omidubicelu, który aktualnie w Polsce nie podlega finansowaniu ze środków publicznych.
- Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia, która mogłaby stanowić alternatywę dla technologii ocenianej.

2. Siła interwencji

- Skuteczność na podstawie badań 002 oraz 004 (Pivotal FAS, N=25)
 - Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po 12 vs. 24 mies. od przeszczepienia: 66% vs. 51%.
 - Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 12 vs. 24 mies. od przeszczepienia: 53% vs. 45%.
 - Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od GvHD i nawrotu choroby (GRFS) po 12 mies. od przeszczepienia: 29%.
 - Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przewlekłej GvHD i nawrotu choroby (CRFS) po 12 vs. 24 mies. od przeszczepienia: 45% vs. 30%.
 - Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu neutrofilii: 20 dni (zakres: 10–39).
 - Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofilii przyjął się do dnia 42.: 84%.
 - Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi: 40 dni (zakres: 29–175).
 - Odsetek pacjentów, u których przeszczep płytek krwi przyjął się do dnia 100.: 79%.
 - Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM): częstość skumulowana po 12 i 24 mies. od przeszczepienia – 21%.
- Bezpieczeństwo (na podstawie badań 001, 002, 003, 004 oraz 007; N=116)
 - AE o stopniu ≥ 3 odnotowano łącznie u ok. 99% pacjentów.
 - Do najczęstszych AE należały: neutropenia (65%), trombocytopenia (64%), leukopenia (63%), limfopenia (61%) oraz anemia (57%).
 - SAE wystąpiły u ok. 53% chorych.
 - ADR odnotowano u ok. 89% pacjentów, z czego 49% uznano za zagrażające życiu, a 8% zakończyło się zgonem.
 - Ostra GvHD wystąpiła u 66% pacjentów, a przewlekła u ok. 15% chorych.

3. Jakość dowodów naukowych

- Wiarygodność jednoramiennych badań włączonych do analizy skuteczności oceniono z wykorzystaniem skali NICE
 - Badanie 002: 6/8; Badanie 004: 7/8.

Punkty odjęto za brak informacji czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekutywny, a w przypadku badania 002 – ponadto za fakt, że badanie było przeprowadzone w jednym ośrodku.

- Główne ograniczenia badań:
 - Badania jednoramienne – brak komparatora.
 - Nieliczna populacja pacjentów w badaniach – analiza główna obejmowała 25 pacjentów, z czego lek podano 24.
 - Krótki czas obserwacji – mediana 13,3 miesiąca w analizie skuteczności.
 - Niedojrzałe dane dotyczące OS, PFS i NRM.
 - Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów.

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 5.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 5.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Zemcelpro, dyspersja do infuzji: $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml Nr GTIN: brak.
Substancja czynna	Dorocubicel + nienamnożone komórki CD34-
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Zemcelpro jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy. Kod ICD-10: C81–C96 Kod ICD-11: 2A20–2B3Z
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Dawka docelowa wynosi 0,4 do $7,5 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/kg w przypadku namnożonego komponentu komórkowego CD34+ (dorocubicel) i $\geq 0,52 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/kg w przypadku nienamnożonego komponentu komórkowego CD34-.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Dorocubicel to kriokonserwowana terapia za pomocą namnożonych allogenicznych krwiotwórczych komórek progenitorowych, pochodzących z pojedynczej jednostki krwi pępowinowej i stosowanych jako allogeniczne źródło komórek macierzystych od dawcy. Głównym mechanizmem działania dorocubicelu jest wspomaganie powrotu czynności układu krwiotwórczego i rekonstrukcji immunologicznej dzięki działaniu namnożonych krwiotwórczych komórek macierzystych CD34+. Nienamnożone komórki CD34-, składające się głównie z limfocytów T CD3+, odgrywają rolę uzupełniającą, wspomagając proces rekonstrukcji immunologicznej i wywołując po przeszczepieniu efekt przeszczep przeciwko białaczce (ang. <i>graft-versus-leukemia</i> , GVL).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty krwiozastępcze i roztwory do perfuzji, inne produkty krwiopochodne, kod ATC: B05AX04
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 22.04.2020 r. – nr EU/3/20/2271.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu leku Zemcelpro.
Data dopuszczenia do obrotu	25.08.2025 r., EU/1/25/1960/001
Podmiot odpowiedzialny	Cordex Biologics International Limited 5th Floor, Block E, Iveagh Court Harcourt Road, Dublin, Irlandia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Zemcelpro, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zemcelpro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 2.12.2025] oraz EPAR Zemcelpro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zemcelpro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 2.12.2025].

Zemcelpro jest lekiem składającym się z namnożonych komórek CD34+ (dorocubicel), pochodzących z pojedynczej jednostki krwi pępowinowej i stosowanych jako allogeniczne źródło komórek macierzystych od dawcy, oraz z nienamnożonych komórek CD34-. Dorocubicel sprzyja m.in. wzrostowi zdrowych komórek krwi, podczas gdy nienamnożone komórki CD34- wspierają ten proces, a także pomagają w usunięciu wszelkich, pozostałych komórek nowotworowych. Po podaniu wlewu komórki macierzyste pochodzące z leku Zemcelpro migrują do szpiku kostnego, gdzie namnażają się, dojrzewają i rozwijają w zdrowe wyspecjalizowane komórki krwi i układu odpornościowego. W Polsce nie ma obecnie dostępnych opcji terapeutycznych o mechanizmie działania zbliżonym do leku Zemcelpro.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: dimetylosulfotlenek, roztwór albuminy ludzkiej, magnezu chlorek (E511), potasu chlorek (E508), octan sodu (E262), sodu chlorek, glukonian sodu (E576).
- Brak danych dotyczących stosowania dorocubicelu u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Zemcelpro nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.
- Przeciwwskazania do włączenia chemioterapii mieloablacyjnej u pacjenta.

Komentarz analityków:

Nie wiadomo czy dorocubicel przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania leku Zemcelpro w okresie karmienia piersią.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Morfologia krwi z rozmazem.
- Ocena zgodności antygenów HLA z próbką krwi pępowinowej, z której zostały pobrane komórki do przeszczepienia.
- Wykonanie testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) oraz wirusów zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV).
- Wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków:

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia³ z dnia 6 listopada 2013 r. badanie antygenów zgodności tkankowej, wykonywane w celu typowania spokrewnionych dawców szpiku lub komórek krwiotwórczych, jest refundowane w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

1.2.2.2. Monitorowanie

Pacjentów należy monitorować po kątem:

- występowania poważnych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji;
- przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia – za pomocą odpowiednich testów diagnostycznych;
- wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GvHD);
- występujących w okresie okołotransplantacyjnym: niewyjaśnionej gorączki, wysypki, hipoksemii, przyrostu masy ciała i nacieków w płucach. Pacjentów należy leczyć kortykosteroidami zgodnie z wytycznymi danej placówki, gdy tylko rozpozna się zespół okołowszczenienny, w celu złagodzenia jego objawów;
- laboratoryjnych sygnałów powrotu czynności układu krwiotwórczego;
- krwotoku do pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar haemorrhage*, PAH);
- stanu zapalnego płuc;
- potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (ang. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD) – u pacjentów z utrzymującą się cytopenią uzasadnione może być seryjne monitorowanie krwi pod kątem obecności DNA wirusa Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr Virus*, EBV);

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/swiadczenia-gwarantowane-z-zakresu-ambulatoryjnej-opieki-18043214> [dostęp: 18.12.2025].

- przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji na wlew w trakcie podawania i po podaniu produktu leczniczego Zemcelpro – w razie wystąpienia reakcji związanych z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR) należy przerwać wlew i w razie potrzeby zastosować leczenie podtrzymujące;
- laboratoryjnych oznak hipogammaglobulinemii;
- występowania oznak choroby zarostowej żył (ang. *veno-occlusive disease*, VOD);
- występowania oznak zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. *haemolytic uremic syndrome*, HUS);
- występowania hematopoezy klonalnej i ryzyka, które może wystąpić ze względu na dawkę (np. nowotworów złośliwych lub dziedzicznego zaburzenia genetycznego).

W przypadku wystąpienia, któregośkolwiek z powyższych należy wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie z wytycznymi danej placówki.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Zemcelpro to lek przeciwnowotworowy, składający się z namnożonego komponentu komórkowego CD34+ (dorocubicel) oraz nienamnożonego komponentu CD34-, który jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania u dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.

Technologia Zemcelpro wspomaga odbudowę funkcji układu krwiotwórczego oraz rekonstytucję immunologiczną dzięki działaniu dorocubicelu oraz nienamnożonych komórek CD34-, które dodatkowo wspierają proces regeneracji i przyczyniają się do eliminacji pozostałych komórek nowotworowych. W Polsce nie ma obecnie dostępnej żadnej opcji terapeutycznej o mechanizmie działania zbliżonym do technologii Zemcelpro.

Lek Zemcelpro posiada statusu leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny⁴

ICD-10: C81–C96

Kod ICD-11: 2A20–2B3Z

Nowotwory hematologiczne stanowią heterogenną grupę nowotworów komórek krwi, obejmującą ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), choroby mieloproliferacyjne, chłoniaki oraz szpiczaki. W leczeniu ww. nowotworów przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) stosuje się w celu umożliwienia pacjentom przyjęcia chemioterapii w dawkach wyższych, niż te, które zwykle toleruje szpik kostny. W następnej kolejności funkcja szpiku jest przywracana poprzez zastąpienie go komórkami macierzystymi dawcy.

Preferowanym źródłem komórek macierzystych dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi jest materiał pobrany od zgodnego w zakresie antygenów HLA, spokrewnionego dawcy (ang. *matched sibling donor*, MSD). W wielu wskazaniach wiąże się to również z korzystnym rokowaniem. Często jednak dawcy MSD nie są dostępni, wówczas kolejnym preferowanym źródłem komórek macierzystych jest materiał pobrany od zgodnego, niespokrewnionego dawcy (ang. *matched unrelated donor*, MUD).

Szansa na znalezienie dawcy MUD w publicznych rejestrach jest zmienna – sięga 50% u pacjentów pochodzenia europejskiego, ale spada poniżej 30% w przypadku mniejszości etnicznych (pochodzenie azjatyckie lub latynoskie). W sytuacji gdy dawca MSD nie jest dostępny, średni czas od rozpoczęcia poszukiwań dawcy niespokrewnionego do momentu przeszczepienia wynosi 3–4 miesiące. Niemal jedna trzecia pacjentów nie ma ani dawcy MSD, ani MUD, dlatego konieczne jest znalezienie alternatywnego źródła komórek macierzystych.

Dla pacjentów bez zgodnego dawcy dostępne są trzy alternatywne opcje: dawca haploidentyczny (haplo), dawca niespokrewniony z niepełną zgodnością (ang. *mismatched unrelated donor*, MMUD) oraz krew pępowinowa (ang. *cord blood*, CB). Przeszczepy CB są lepiej tolerowane pomimo niezgodności HLA niż materiał od innych niespokrewnionych dawców. Ponadto jednostki krwi pępowinowej są łatwo dostępne (w ciągu 2–4 tygodni) i wykazują silny efekt „przeciep przeciw białaczce”. Choć przeszczep CB jest dostępny dla większości pacjentów, problemem pozostaje dostępna w tej metodzie dawka komórek, co ogranicza jej wykorzystanie. Lekarze mogą wybierać większe jednostki CB o suboptymalnej zgodności HLA z biorcą. Choć pozwala to na bezpieczną rekonstytucję, każda niezgodność HLA zwiększa śmiertelność związaną z przeszczepem o 5–10%. Inne podejścia terapeutyczne obejmują leczenie komórkami CAR-T, choć ich przewaga nad HSCT nie została dotąd wykazana.

W 2023 r. *Food and Drug Administration* (FDA) zatwierdziło technologię ekspansji komórek CB – Omisirge (omidubicel), do stosowania u dorosłych i pacjentów pediatrycznych ≥ 12 lat z nowotworami hematologicznymi, którzy są planowani do przeszczepienia CB po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, w celu skrócenia czasu do rekonstrukcji neutrofilii. Ostatnio FDA rozszerzyło wskazanie dla Omisirge, jako pierwszej terapii komórkowej stosowanej w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej (SAA) u pacjentów bez zgodnego dawcy⁵.

Leczenie pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy nie mają łatwo dostępnego i odpowiedniego dawcy (w tym jednostek krwi pępowinowej o wystarczającej liczbie komórek), stanowi poważne wyzwanie kliniczne i wymaga opracowania nowych opcji terapeutycznych.

⁴ EPAR Zemcelpro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zemcelpro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 3.12.2025].

⁵ FDA 2025, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-severe-aplastic-anemia> [dostęp: 03.12.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).
- European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT (<https://www.ebmt.org/ebmt>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.12.2025 r., a zaktualizowano w dniu 10.02.2026 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

Dokumenty wytycznych PTOK 2020 oraz EBMT 2024 zostały opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Zemcelpro. We wszystkich odnalezionych dokumentach (PTOK 2020, EBMT 2024 oraz NCCN 2025) zawarto informacje o zalecanym postępowaniu terapeutycznym u pacjentów, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, a dla których nie ma zgodnego dawcy.

W rekomendacjach podkreślono, że w sytuacji braku spokrewnionego lub niespokrewnionego, ale w pełni zgodnego pod kątem HLA dawcy komórek, należy rozważyć przeszczepienie od dawcy haploidentycznego (częściowo zgodnego w zakresie HLA) lub przeszczepienie z krwi pępowinowej (CB). Poza wyżej wymienionymi, jako opcję postępowania EBMT wskazuje również przeszczep komórek od niespokrewnionego dawcy z niepełną zgodnością (MMUD). W wytycznych NCCN, dla pacjentów po procedurze kondycjonowania mieloablacyjnego, uwzględnia się możliwość leczenia z wykorzystaniem omidubicelu (modyfikowanych *ex vivo* komórek z krwi pępowinowej) w celu skrócenia czasu do przyjęcia przeszczepu oraz obniżenia ryzyka rozwoju infekcji.

Zaznacza się, że wybór alternatywnego dawcy powinien uwzględniać m.in. jego wiek oraz obecność przeciwciał anty-HLA u biorcy. Jako źródła macierzystych komórek krwiotwórczych wskazano natomiast: krew obwodową (najczęściej wykorzystywane źródło HSCT do transplantacji), szpik kostny oraz krew pępowinową. Zalety wykorzystania krwi pępowinowej, wymieniane w wytycznych klinicznych, obejmują m.in.: łatwą dostępność (możliwość przechowywania w stanie zamrożonym), mniej rygorystyczne wymagania dot. zgodności w zakresie antygenów HLA oraz mniejsze ryzyko wystąpienia GvHD. Jednocześnie zwraca się uwagę na większe ryzyko śmiertelności związane z procedurą transplantacji oraz stosunkowo małą ilość materiału, z powodu której nierzadko istnieje konieczność zastosowania dwóch jednostek krwi. W wytycznych PTOK i EBMT podkreśla się, że liczba transplantacji krwi pępowinowej znacznie się zmniejszyła. W jej miejsce częściej stosuje się natomiast transplantację od dawców haploidentycznych, co wynika m.in. z wysokich kosztów procedury przeszczepienia komórek pochodzących z CB.

Wnioski:

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, obejmują terapię z wykorzystaniem omidubicelu.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Podsumowanie

Produkt leczniczy Zemcelpro i jego składowe, tj. dorocubicel i nienamnożone komórki CD34-, nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - omidubicel;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - omidubicel;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁶ z dnia 18 grudnia 2025 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nowotwory hematologiczne stanowią heterogenną grupę nowotworów komórek krwi, obejmującą ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne, choroby mieloproliferacyjne, chłoniaki oraz szpiczaki. Preferowanym źródłem komórek macierzystych dla tych pacjentów jest materiał pobrany od zgodnego, spokrewnionego dawcy. Dla chorych bez zgodnego dawcy komórek krwiotwórczych istnieje możliwość przeszczepu od dawcy haploidentycznego, dawcy niespokrewnionego z niepełną zgodnością oraz przeszczep z krwi pępowinowej. Wciąż istnieje jednak niezaspokojona potrzeba zdrowotna w zakresie leczenia pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy nie mają odpowiedniego dawcy (w tym jednostek krwi pępowinowej o wystarczającej liczbie komórek).

Według odnalezionych wytycznych, postępowanie terapeutyczne w leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, obejmuje leczenie z wykorzystaniem omidubicelu.

Produkt leczniczy Zemcelpro i jego składowe, tj. dorocubicel i nienamnożone komórki CD34-, nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie ma dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów w ocenianym wskazaniu.

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.12.2025].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, lek Zemcelpro jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.

W Tabeli 2 przedstawiono liczbę wniosków o finansowanie procedury poszukiwania i doboru komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych i haploidentycznych, które wpłynęły do Poltransplant⁷ w latach 2020–2024.

Tabela 2. Liczba wniosków o finansowanie procedury poszukiwania i doboru komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych i haploidentycznych w okresie od 2020 r. do 31.12.2024 r.

Rok	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba wniosków przekazanych do realizacji	711	739	839	841	896

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W 2024 roku złożono łącznie 896 wniosków. Zdecydowana większość (769; 86%) pochodziła z ośrodków niepediatrycznych, przy czym w 44 przypadkach (ok. 6%) procedury zakończyły się bez akceptacji dawcy.

Na podstawie powyższych informacji, za pomocą funkcji Arkusz prognozy programu Excel, dokonano ekstrapolacji danych, przy założeniu, że 86% wniosków pochodzi z ośrodków niepediatrycznych, a 6% procedur kończy się bez akceptacji dawcy do przeszczepienia. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane z EPAR, przyjęto, że dla ok. 90% chorych jest dostępna odpowiednia ilość krwi pępowinowej do przeszczepienia komórek macierzystych. W tabeli poniżej przedstawiono prognozowaną liczbę pacjentów, którzy mogliby być zakwalifikowani do leczenia technologią Zemcelpro na lata 2025–2027.

Tabela 3. Prognozowana liczba pacjentów, u których proces doboru dawcy komórek krwiotwórczych zakończy się niepowodzeniem (lata 2025–2027)

Rok	2025	2026	2027
Prognozowana liczba pacjentów*	5	5	5

*Zaokrąglono do jedności

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): ok. 5.

Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): ok. 5.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacuje się, że populacja docelowa wyniesie ok. 5 pacjentów w pierwszym i w drugim roku. Lek podaje się jednorazowo, zatem nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Należy podkreślić, iż przedstawione oszacowanie obarczone jest znaczną niepewnością metodologiczną wynikającą z charakteru przyjętych założeń. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów po procedurze kondycjonowania mieloablacyjnego, wymagających allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nie odnaleziono również informacji o liczebności populacji pacjentów, którzy złożyli wnioski o finansowanie procedury przeszczepienia komórek z krwi pępowinowej od dawcy niespokrewnionego, a dla

⁷ Biuletyn informacyjny POLTRANSPLANT <https://poltransplant.org.pl/publikacje/biuletyn-informacyjny-poltransplantu/> [dostęp: 12.12.2025].

których procedura ta zakończyła się brakiem akceptacji odpowiedniego dawcy. Dodatkowo, założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących dorocubicelu/nienamnożonych komórek CD34- we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 8.12.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	dorocubicel/nienamnożone komórki CD34-	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych, na podstawie których oceniano skuteczność produktu leczniczego Zemcelpro. Dane dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów zgodnych z przedmiotowym wskazaniem, pochodzące z badań 002 i 004, zostały zagregowane.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badanie 002 (NCT03913026) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal	Badanie: - fazy II, - jednoramienne, - otwarte, - jednoośrodkowe (Kanada).	Dorośli pacjenci z ostrą białaczką/mielodysplazją wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka po procedurze kondycjonowania, wymagający allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i dla których nie ma dostępnego odpowiedniego dawcy. <u>Charakterystyka pacjentów (Pivotal FAS*):</u> - kobiety stanowiły 28%, a mężczyźni 72%; - średnia wieku 46 lat (mediana 47 lat); - rasa biała stanowiła 68%; - uprzedni allo-HSCT: 28%; - kategoria choroby: - ostra białaczka szpikowa – 44%; - ostra białaczka limfoidalna – 12%. <u>Liczba pacjentów:</u> Pivotal FAS: N=25 - pacjenci, którzy otrzymali infuzję: 24 (96%); - brak przeszczepienia z powodu niepowodzenia wysyłki preparatu: 1 (4%).	Interwencja: Przeszczepienie krwi pępowinowej z rozszerzoną frakcją komórek CD34+ oraz nierozszerzoną frakcją CD34- (przeszczep ECT-001-CB) – zawartość komórek TNC** i CD34 przed krioprezewacją wynosząca odpowiednio $<2,5 \times 10^7$ komórek TNC/kg i $<1,5 \times 10^5$ komórek CD34+/kg. Przed włączeniem do badań i podaniem ECT-001-CB pacjenci otrzymali schemat kondycjonujący o wysokiej lub średniej intensywności. Komparator: brak	Pierwszorzędowy: Czas do przyjęcia się przeszczepu neutrofili. Pozostałe (wybrane): - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). - Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). - Przeżycie wolne od GvHD i nawrotu choroby (ang. <i>GvHD-free and relapse-free survival</i>, GRFS). - Przeżycie wolne od przewlekłej GvHD i nawrotu choroby (ang. <i>chronic GvHD-free and relapse-free survival</i>, CRFS). - Czas do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi. - Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofili przyjął się do dnia 42. - Odsetek pacjentów, u których przeszczep płytek krwi przyjął się do dnia 100. - Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (ang. <i>non relapse mortality</i>, NRM). - Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych.
Badanie 004 (NCT04103879) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: ExCellThera inc.	Badanie: - fazy II, - jednoramienne, - otwarte, - wieloośrodkowe (USA i Holandia).			

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	Czas obserwacji (badania 002 i 004): Mediana czasu obserwacji – 13,3 miesiąca (zakres: 0,9–38,2). Data odcięcia danych: 15.03.2024 r.			

*Pivotal FAS – pełny zestaw do analizy w badaniach rejestracyjnych (ang. *Pivotal Full Analysis Set*): wszyscy pacjenci z badań 002 i 004, którzy mieli być poddani przeszczepieniu z użyciem kriokonserwowanego ECT-001-CB uzyskanego w wyniku ekspansji małej jednostki krwi pępowinowej

**TNC – całkowita liczba komórek jądrzastych (ang. *total nucleated cells*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Zemcelpro, ChPL Zemcelpro, <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT03913026> [dostęp: 08.12.2025], <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT04103879> [dostęp: 08.12.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie zastosowano komparatora. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną opcją terapeutyczną, która mogłaby stanowić technologię alternatywną do leku Zemcelpro jest omidubicel stosowany u pacjentów ≥ 12 roku życia. Obecnie nie jest on jednak dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Biorąc pod uwagę powyższe, aktualnie w Polsce nie ma dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów w ocenianym wskazaniu.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badania 002 i 004:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) – czas od przeszczepienia do zgonu z dowolnej przyczyny lub do ostatniej wizyty kontrolnej.
 - Śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (ang. *non relapse mortality*, NRM) – zgon z dowolnej przyczyny, innej niż nawrót choroby nowotworowej, występujący po rozpoczęciu schematu kondycjonującego, który może być związany z procedurą przeszczepienia. Jeśli uczestnik otrzymał inne źródło komórek macierzystych w leczeniu niewydolności przeszczepu, NRM uznawano za zgon w dowolnym momencie, niezwiązany z nawrotem, występujący do 4 miesięcy po drugim przeszczepieniu. Zgon, który nastąpił ≥ 4 miesiące po drugim przeszczepieniu z powodu powikłań związanych z przeszczepem, nie był uznawany za NRM związany z badaniem.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas od przeszczepienia do nawrotu/progresji albo zgonu. Jeśli żadne z tych zdarzeń nie wystąpiło, czas jest liczony do ostatniej obserwacji.
 - Przeżycie wolne od GvHD i nawrotu choroby (ang. *GvHD-free and relapse-free survival*, GRFS) – czas od przeszczepienia do wystąpienia któregośkolwiek z następujących zdarzeń: ostra GvHD (stopień 3–4), umiarkowana lub ciężka przewlekła GvHD, nawrót lub progresja choroby albo zgon pacjenta. Jeśli żadne z tych zdarzeń nie wystąpiło, czas jest liczony do ostatniej obserwacji.
 - Przeżycie wolne od przewlekłej GvHD i nawrotu choroby (ang. *chronic GvHD-free and relapse-free survival*, CRFS) – czas od przeszczepienia do wystąpienia któregośkolwiek z następujących zdarzeń: umiarkowana lub ciężka, przewlekła GvHD, nawrót lub progresja choroby albo zgon pacjenta. Jeśli żadne z tych zdarzeń nie wystąpiło, czas jest liczony do ostatniej obserwacji.
- Jakości życia: brak.
- Wyleczenia: brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Czas do przyjęcia się przeszczepu neutrofili – zdefiniowany jako czas od przeszczepienia do pierwszego dnia z trzech kolejnych dni, w których bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi $\geq 0,5 \times 10^9/l$ – **pierwszorzędowy**.
 - Czas do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi – czas od przeszczepienia do pierwszego dnia utrzymującej się liczby płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ bez transfuzji płytek w ciągu poprzednich 7 dni.
 - Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofili przyjął się do dnia 42. – odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofili przyjął się w ciągu 42 dni po przeszczepieniu komórek macierzystych.
 - Odsetek pacjentów, u których przeszczep płytek krwi przyjął się do dnia 100. – odsetek pacjentów, u których przeszczep płytek krwi przyjął się w ciągu 100 dni po przeszczepieniu komórek macierzystych.
- Bezpieczeństwa:
 - Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych.

Komentarz analityków:

Zgodnie z dokumentem FDA⁸ (*Food and Drug Administration*): *Graft-versus-Host Diseases: Developing Drugs, Biological Products, and Certain Devices for Prevention or Treatment*, całkowite przeżycie (OS) jest uznawane

⁸ FDA 2023 <https://www.fda.gov/media/172524/download> [dostęp: 10.12.2025].

za istotny klinicznie punkt końcowy, natomiast w kontekście HSCT niewystarczający do wykazania wpływu na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) – zaleca się równoległą analizę GFS (ang. GvHD-free survival). Przeżycie wolne od GvHD uznano za kluczowy i reprezentatywny punkt końcowy w badaniach oceniających profilaktykę GvHD po przeszczepieniu komórek macierzystych. Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM) nie jest natomiast uznawana za wystarczającą do monitorowania bezpieczeństwa oraz oceny skuteczności leczenia. Z kolei ocena jakości życia oparta na wynikach raportowanych przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes, PROs), w odniesieniu do przewlekłej GvHD, może stanowić podstawę do wnioskowania o skuteczności produktu leczniczego. Podsumowując, wybór punktów końcowych w badaniach wydaje się zasadny. Brakuje natomiast oceny jakości życia pacjentów, szczególnie w kontekście objawów, funkcjonowania oraz skutków choroby i leczenia u osób doświadczających przewlekłej GvHD.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Zemcelpro przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie:

Wskazaniem do stosowania ocenianej technologii, przedstawionym w ChPL, było leczenie dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy. Do udziału w badaniach rejestracyjnych kwalifikowano chorych z ostrymi białaczkami oraz z zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka, po procedurze kondycjonowania. Kryteria włączenia oraz wykluczenia są szerzej opisane w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zemcelpro.

Z badań byli wykluczeni m.in. pacjenci, którzy nie przeszli chemioterapii cytotoksycznej z radioterapią całego ciała, chorzy z niekontrolowaną infekcją, marskością wątroby, aktywnym zajęciem OUN przez nowotwór oraz pacjenci seropozytywni pod kątem HIV oraz zakażeń HBV lub HCV z mierzalną wiramią.

4.4. Ocena jakości badań

Ocenę jakości badań rejestracyjnych 002 i 004 przedstawiono w załączniku 9.5.

Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badań rejestracyjnych 002 i 004 z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je kolejno na 6/8 oraz 7/8 punktów. W ocenie obu badań punkty odjęto za brak informacji o tym czy rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- Badanie 002 i 004 – jednoramienne, otwarte badania II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przeszczepu jednostki krwi pępowinowej, z rozszerzoną i nierozszerzoną frakcją komórek CD34, u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką lub zespołem mielodysplastycznym o wysokim i bardzo wysokim ryzyku, którzy przeszli procedurę kondycjonowania.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- wyniki z badań rejestracyjnych, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono wg narzędzia NICE na:

- 6/8 punktów – Badanie 002;
- 7/8 punktów – Badanie 004.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność na podstawie badań rejestracyjnych

Analizę skuteczności leczenia technologią Zemcelpro wykonano w oparciu o wyniki otwartych, jednoramiennych badań rejestracyjnych fazy II: 002 i 004. Mediana czasu obserwacji wyniosła 13,3 miesiąca (zakres: 0,9–38,2).

W związku z faktem, iż wyniki badań 001, 003 oraz 007 stanowią jedynie informację wspierającą dla wyników głównych badań do oceny skuteczności leku Zemcelpro, odstąpiono od ich opisu.

Poniżej (Tabela 1Tabela 6) przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych dla daty odcięcia danych: 15.03.2024 r. (mediana czasu obserwacji: 13,3 miesiąca).

Tabela 6. Zestawienie wybranych wyników skuteczności leku Zemcelpro na podstawie badań rejestracyjnych 002 i 004

Parametr		Pivotal FAS* N=25
Przeżycie całkowite (OS)		
Prawdopodobieństwo** [%], (95% CI)	12 mies.	66 (49; 89)
	24 mies.	51 (32; 82)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Prawdopodobieństwo** [%], (95% CI)	12 mies.	53 (36; 78)
	24 mies.	45 (28; 74)
Przeżycie wolne od GvHD i nawrotu choroby (GRFS)		
Prawdopodobieństwo** [%], (95% CI)	12 mies.	29 (15; 55)
	24 mies.	NR
Przeżycie wolne od przewlekłej GvHD i nawrotu choroby (CRFS)		
Prawdopodobieństwo** [%], (95% CI)	12 mies.	45 (29; 71)
	24 mies.	30 (15; 62)
Czas do przyjęcia się przeszczepu neutrofili		
Mediana [dni], (min. – max.)***		20 (10 – 39)
Mediana [dni], (min. – max.)^		25 (10 – 42)
Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofili przyjął się do dnia 42.		
n (%)		21 (84)
Czas do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi		
Mediana [dni], (min. – max.)***		40 (29 – 175)
Mediana [dni], (min. – max.)^		48 (29 – 175)
Odsetek pacjentów, u których przeszczep płytek krwi przyjął się do dnia 100.		
n (%)		19 (79)
Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM)		
Częstość skumulowana [%], (95% CI)	12 mies.	21 (4; 38)
	24 mies.	21 (4; 38)

NR – nie raportowano

*Pivotal FAS – w tym 1 pacjent, u którego nie wykonano przeszczepienia z powodu niepowodzenia wysyłki

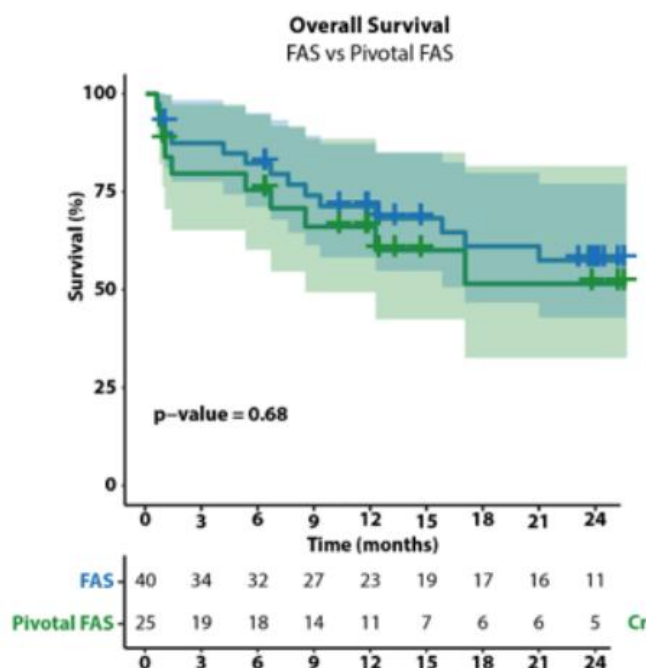
**Wartość szacunkowa na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

***W populacjach, w których przyjęcie przeszczepienia neutrofili nastąpiło do 42. dnia lub przyjęcie przeszczepienia płytek nastąpiło do 100.dnia.

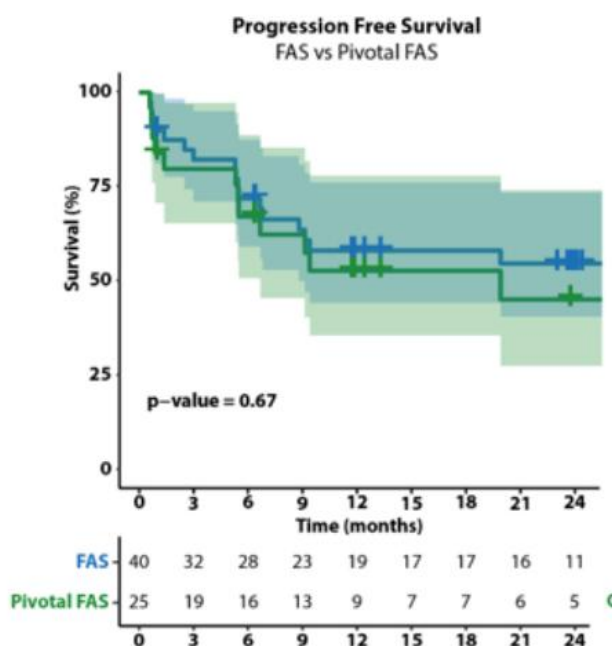
^W populacjach przeznaczonych do leczenia, w analizie najgorszego scenariusza, u pacjentów, u których nie nastąpiło przyjęcie się przeszczepu neutrofilów do dnia 42 lub przyjęcie się przeszczepu płytek krwi do dnia 100 po przeszczepieniu, w tym u pacjentów, u których nie wykonano przeszczepienia lub u których przeszczep nie przyjął się z jakiegokolwiek powodu.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Zemcelpro.

Spośród 25 pacjentów włączonych do badań, u 7 obserwacja była w toku w momencie odcięcia danych, 6 chorych zakończyło okres obserwacji, a 12 przerwało udział przedwcześnie (6 z powodu nawrotu choroby, 5 z powodu NRM oraz 1 z powodu problemu z wysyłką produktu).



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa OS w populacjach FAS i Pivotal FAS



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa PFS w populacjach FAS i Pivotal FAS

Skuteczność na podstawie obserwacyjnego badania porównawczego z dopasowaną grupą kontrolną

W celu uzupełnienia dokumentacji wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Zemcelpro przeprowadzono dodatkowe, retrospektywne badanie kohortowe (Badanie 2). Badanie miało na celu porównanie wyników leczenia 24 pacjentów z badań 002 i 004, którzy otrzymali oceniany lek, z wynikami pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – dane dla tych chorych pochodziły z sześciu odrębnych kohort kontrolnych z obserwacyjnej bazy Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku (ang. *European Society for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT).

Pacjenci byli dopasowani do grup kontrolnych na podstawie: rodzaju choroby i jej statusu w momencie przeszczepienia, wcześniejszego allogenicznego HSCT, wieku w momencie przeszczepienia, wyniku w skali Karnofsky'ego (<90) oraz zastosowanego schematu kondycjonowania.

Poniżej (Tabela 7) przedstawiono porównanie wyników dla wybranych punktów końcowych pomiędzy pacjentami leczonymi produktem Zemcelpro, a chorymi którzy otrzymali allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) od dawców CB, MMUD oraz haplo.

Tabela 7. Zestawienie wybranych wyników skuteczności leku Zemcelpro z wynikami kohort kontrolnych z bazy EBMT

Parametr	Zemcelpro N=24	Porównanie z lekiem Zemcelpro		
		CB N=41	MMUD N=66	Haplo N=72
OS				
HR (95% CI)*	57%	1,31 (0,57; 2,98) p=0,53	1,03 (0,47; 2,26) p=0,93	1,23 (0,49; 3,1) p=0,66
PFS				
HR (95% CI)*	47,1%	1,45 (0,78; 2,7) p=0,24	0,97 (0,5; 1,86) p=0,92	1,19 (0,49; 2,9) p=0,71
GRFS				
HR (95% CI)*	23,3%	1,7 (0,81; 3,57) p=0,16	1,49 (0,88; 2,52) p=0,14	1,99 (0,94; 4,25) p=0,074
CRFS				
HR (95% CI)*	47,1%	1,08 (0,57; 2,04) p=0,81	0,84 (0,44; 1,61) p=0,6	1,03 (0,46; 2,31) p=0,94
Ostra GvHD (95% CI)**	35%	15,2% (5,4 – 29,5)	16,8 (8,2 – 27,9)	6,8 (2,2 – 15,1)
Przewlekła GvHD (95% CI)***	0%	19,5% (7,7; 35,2)	13,8% (5,5; 25,8)	7,6% (2,4; 16,8)
Czas do przyjęcia się przeszczepu neutrofilii mediana [dni], (min. – max.)	20 (10 – 39)	25 (7 – 69)	17 (10 – 37)	20 (11 – 53)
Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofilii przyjął się do dnia 42. [%], (95% CI)	87,5 (60,5; 94,1)	85,4 (69,3; 93,4)	95,5 (84,9; 98,7)	95,8 (86,1; 98,8)
Czas do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi mediana [dni], (min. – max.)	40 (29 – 175)	36 (4 – 69)	14,5 (8 – 62)	27 (9 – 79)
NRM				
HR (95% CI)*	20%	1,1 (0,34; 3,58) p=0,88	0,8 (0,3; 2,13) p=0,65	1,31 (0,34; 5,07) p=0,7

*HR obliczone dla dwuletniego okresu obserwacji.

**Punkty końcowe zgłaszane po 180 dniach.

***Punkty końcowe zgłaszane po 2 latach.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Zemcelpro.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania technologii Zemcelpro na podstawie wyników pięciu badań jednoramiennych: 001, 002, 003, 004 i 007. Populacja do analizy bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS) obejmowała 116 pacjentów z nowotworami hematologicznymi, w tym z ostrymi białaczkami, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakami oraz szpiczakiem mnogim.

W badaniach 001, 002, 004 i 007 pacjentom, przed leczeniem ocenianą technologią, podawano schematy kondycjonujące o wysokiej i średniej intensywności, a w badaniu 003 o niskiej i średniej intensywności. Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,5 miesiąca (zakres: 0,89–48,4).

Tabela 8. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa leku Zemcelpro w populacji SAS

Parametr	N=116 n (%)
AEs ≥ 3 stopnia	115 (99,1)
SAEs	61 (52,6)
ADR	
łącznie	103 (88,8)
ciężkie	37 (31,9)
zagrożające życiu	57 (49,1)
śmiertelne	9 (7,8)
Najczęściej zgłaszane AEs ≥ 3	
Neutropenia	75 (64,7)
Trombocytopenia	74 (63,8)
Leukopenia	73 (62,9)
Limfopenia	71 (61,2)
Anemia	66 (56,9)
Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD)	
ostra	77 (66,4)
przewlekła	17 (14,7)

ADR – działanie niepożądane leku (ang. *adverse drug reaction*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Zemcelpro https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zemcelpro-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 108–115.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem technologii lekowej Zemcelpro (dorocubicel/nienamnożone komórki CD34-), w dniu 15.12.2025 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, FDA (FAERS), VigiAccess oraz EudraVigilance. Przegląd zaktualizowano 12.02.2026 r. Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ww. technologii.

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Analiza skuteczności opiera się na danych z badań II fazy, natomiast bezpieczeństwo oceniono na podstawie badań I/II fazy.
- Badania jednoramienne – brak komparatora. Ze względu na jednoramienny charakter badania brak grupy porównawczej uniemożliwia jednoznaczną interpretację danych dotyczących punktów końcowych typu czas do zdarzenia (NRM, PFS, OS, GFRS oraz CRFS).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Brak danych dotyczących oceny jakości życia
- Nieliczna populacja pacjentów w badaniach 001 i 002 – 25 chorych, z czego lek podano 24.
- Krótki czas obserwacji – mediana 13,3 miesiąca w analizie skuteczności.
- Niedojrzałe dane dotyczące OS, PFS i NRM. Dane dotyczące GFRS nie były dostępne dla kluczowej populacji (Pivotal FAS) po upływie 24 miesięcy.
- Wszystkie zdarzenia NRM wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymali pośredni, a nie wysokointensywny schemat kondycjonowania, co może wynikać z faktu, że starsi pacjenci (≥ 40 lat), u których ryzyko NRM jest wyższe, częściej otrzymywali mniej intensywny schemat przygotowawczy.
- Pacjentom podawano różne schematy kondycjonujące przed przeszczepieniem – w badaniach 001, 002, 004 i 007 o wysokiej i średniej intensywności, natomiast w badaniu 003 o niskiej i średniej intensywności.

- W badaniach uwzględnionych w analizie łącznej (Pivotal FAS) wprowadzono istotne zmiany dotyczące produktu i dawkowania. Od badania 002 komórki CD34+ zaczęto podawać pacjentom po kriokonserwacji i rozmrożeniu zamiast świeżych. W badaniu 001 zmodyfikowano również kryteria żywotności komórek CD34-.
- Analiza zbiorcza została przeprowadzona w trybie post-hoc, bez uprzedniego planu.
- Badanie 007, włączone do analizy bezpieczeństwa, obejmowało pacjentów pediatrycznych (N=12), w związku z czym miało ono ograniczone znaczenie w ocenie wpływu leku Zemcelpro na populację dorosłych.
- Analiza bezpieczeństwa została wykonana dla pięciu badań łącznie, mimo że populacja pacjentów była mocno heterogeniczna. Różnice dotyczyły:
 - wieku i stanu ogólnego pacjentów
 - choroby pierwotnej i schematu jej leczenia,
 - rodzaju zastosowanego kondycjonowania,
 - schematu profilaktyki GvHD.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Zemcelpro pochodzą z jednoramiennych badań rejestracyjnych 002 oraz 004, w których dokonano przeszczepienia krwi pępowinowej z rozszerzoną frakcją komórek CD34+ oraz nierozszerzoną frakcją CD34- po uprzednim zastosowaniu u pacjentów schematu kondycjonującego o wysokiej lub średniej intensywności. Dane dotyczące skuteczności pochodzące z badań 002 i 004 zostały zagregowane

Mediana OS nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w populacji Pivotal FAS, po 12 i 24 miesiącach od przeszczepienia, oszacowano kolejno na 66% (95% CI: 49; 89) oraz 51% (95% CI: 32; 82). Mediana PFS również nie została osiągnięta. Szacowane prawdopodobieństwo PFS na po 12 i 24 miesiącach wynosiło odpowiednio 53% (95% CI: 36; 78) oraz 45% (95% CI: 28; 74).

Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu neutrofili wyniosła 20 dni. U większości chorych (84%) przeszczep neutrofili przyjął się do 42. dnia. Z kolei mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi wyniosła 40 dni, a u 79% pacjentów przeszczep płytek przyjął się do 100. dnia.

Skumulowana częstość występowania NRM wyniosła ok. 21% (95% CI: 4; 38) zarówno w 12., jak i 24. miesiącu leczenia.

W 12. miesiącu prawdopodobieństwo GRFS wśród pacjentów w populacji Pivotal FAS wyniosło ok. 29% (95% CI: 15; 55). Dane dotyczące GFRS nie były dostępne dla tych chorych po 24 miesiącach obserwacji.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności pochodzą z badania obserwacyjnego z dopasowaną grupą kontrolną, w którym porównano wyniki uzyskane wśród pacjentów leczonych technologią Zemcelpro (N=24) z wynikami pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych od m.in. dawców CB, MMUD oraz haplo (dane pozyskano z bazy EBMT).

W zakresie danych dotyczących OS, PFS oraz NMR, różnice między grupami w nie osiągnęły istotności statystycznej. Średni czas do przyjęcia się przeszczepu neutrofili był zbliżony we wszystkich grupach (Zemcelpro: 20 dni; allo-HSCT: 17–25 dni). Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofili przyjął się do dnia 42. był porównywalny w grupach Zemcelpro i krwi pępowinowej (ok. 86%) i niższy niż w grupach haplo i MMUD (ok. 96%).

Średni czas do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi również był zbliżony w grupie Zemcelpro i CB (odpowiednio 40 i 36 dni) i wyższy w porównaniu z pozostałymi grupami pacjentów (14–27 dni). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki w kohortach kontrolnych uznano za niewiarygodne z powodu dużej liczby brakujących danych w rejestrze EBMT (10%–20%).

Ostra GvHD występowała częściej w kohorcie Zemcelpro (35% vs ok. 7–17% w pozostałych grupach), natomiast przewlekła GvHD rzadziej (odpowiednio 0% vs 8–20%). Interpretując powyższe dane należy jednak zwrócić uwagę na niepewność związaną z krótkim czasem obserwacji pacjentów leczonych Zemcelpro w badaniach klinicznych.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opracowano na podstawie danych pacjentów z pięciu badań: 001, 002, 003, 004 i 007 (N=116). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia odnotowano u niemal wszystkich pacjentów (99%).

Najczęściej raportowano zaburzenia hematologiczne. Z kolei poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u ok. 53% chorych.

ADRs wystąpiły łącznie u ok. 89% pacjentów, u 49% stanowiły zagrożenie życia. U 9 chorych (8%) działania niepożądane zakończyły się zgonem, z czego w dwóch przypadkach z powodu ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi oraz pojedynczych przypadków zapalenia płuc o różnej etiologii, krwawienia pęcherzykowego płuc i sepsy. Spośród wszystkich pacjentów 66% doświadczyło ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, a 15% przewlekłej GvHD.

Należy zaznaczyć, iż interpretacja wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest obarczona niepewnością ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniach, krótki czas obserwacji oraz niejednorodność populacji włączonej do oceny bezpieczeństwa.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

W celu ustalenia ceny produktu leczniczego Zemcelpro przeprowadzono wyszukiwanie w bazie EURIPID. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google oraz na stronach internetowych, tj.: drugs.com, medikamente-per-klick.de oraz mediatelly.co. Na dzień aktualizacji niniejszego raportu (w dniu 10.02.2026 r.) nie odnaleziono żadnych dostępnych informacji dotyczących ceny leku Zemcelpro. W związku z powyższym odstąpiono od oszacowania kosztów interwencji.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

Ze względu na brak dostępności ceny dla produktu leczniczego Zemcelpro odstąpiono od oszacowania wpływu interwencji na budżet Funduszu Medycznego.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej leku Zemcelpro we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 5.12.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Zemcelpro, dorocubicel w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Zemcelpro.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Ze względu na brak dostępności ceny dla leku Zemcelpro odstąpiono od oszacowania wpływu interwencji na budżet Funduszu Medycznego.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Ze względu na brak dostępności ceny dla produktu leczniczego Zemcelpro odstąpiono od oszacowania kosztów interwencji oraz jej wpływu na budżet Funduszu Medycznego. Ponadto, w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Zemcelpro.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Zemcelpro we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.12.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Zemcelpro oraz dorocubicel. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2025, Wielka Brytania Link	Leczenie nowotworów hematologicznych, gdy odpowiedni dawca nie jest dostępny do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.	W trakcie	Zgodnie z informacją otrzymaną od firmy, harmonogramy dla tej oceny zostaną potwierdzone po ustaleniu przez firmę planów dotyczących zgłoszenia regulacyjnego. Ponieważ ocena została skierowana do NICE, instytucja będzie nadal monitorować wszelkie zmiany i poinformuje zainteresowane strony, jeśli sytuacja ulegnie zmianie. Ostatnia aktualizacja: 6.08.2025 r.
Zorginstituut Nederland, ZIN, 2024, Holandia Link	Leczenie dorosłych pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie ma innego odpowiedniego rodzaju komórek dawcy.	W trakcie	Zemcelpro znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2025, Niemcy Link	Dorocubicel w leczeniu nowotworów hematologicznych.	–	Na posiedzeniu w dniu 28 stycznia 2025 r., Podkomitet ds. Leków Wspólnego Komitetu Federalnego nie uznał konieczności podjęcia uchwały na podstawie § 136a ust. 5 SGB V w odniesieniu do substancji czynnej: dorocubicel w leczeniu nowotworów hematologicznych. Nie wprowadzono dodatkowych regulacji lub ograniczeń dotyczących stosowania dorocubicelu w Niemczech – lek może być stosowany w ramach obowiązujących regulacji dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ang. <i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> , ATMP). Podkreślono, że możliwość ponownego podjęcia konsultacji w tej sprawie w późniejszym terminie pozostaje bez zmian.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Odnaleziono dwie informacje o trwających analizach w Wielkiej Brytanii i Holandii oraz jedną informację o braku wprowadzenia dodatkowych regulacji lub ograniczeń dotyczących stosowania dorocubicelu w Niemczech.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

NCT03913026 <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT03913026> [dostęp: 08.12.2025].

NCT04103879 <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT04103879> [dostęp: 08.12.2025].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EBMT 2024 European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2024, <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-44080-9> [dostęp: 10.02.2026].

G-BA 2025 Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025, <https://www.g-ba.de/beschluesse/7046/> [dostęp: 05.12.2025].

NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network, 2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hct.pdf [dostęp: 10.02.2026].

NICE 2025 National Institute for Health and Care Excellence, 2025, <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11673> [dostęp: 05.12.2025].

PTOK 2020 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2020, <https://ptok.pl/artikul/31-przeszczepienie-krwiotworczych-komerek-macierzystych> [dostęp: 10.02.2026].

ZIN 2024 Zorginstituut Nederland, 2024, <https://www.zorginstituutnederland.nl/wat-wij-doen/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluit> [dostęp: 05.12.2025].

Pozostałe publikacje

Biuletyn POLTRANSPLANT Biuletyn informacyjny POLTRANSPLANT, <https://poltransplant.org.pl/publikacje/biuletyn-informacyjny-poltransplantu/> [dostęp: 12.12.2025].

ChPL Zemcelpro Charakterystyka Produktu Leczniczego Zemcelpro, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zemcelpro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.12.2025].

EPAR Zemcelpro European Public Assessment Report Zemcelpro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zemcelpro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 02.12.2025].

FDA 2023 Food and Drug Administration, 2023, <https://www.fda.gov/media/172524/download> [dostęp: 10.12.2025].

FDA 2025 Food and Drug Administration, 2025, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-severe-aplastic-anemia> [dostęp: 03.12.2025].

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.12.2025].

Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/swiadczenia-gwarantowane-z-zakresu-ambulatoryjnej-opieki-18043214> [dostęp: 18.12.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020 (Polska) Link	Rekomendacje dla pacjentów wymagających allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych: • W przypadku osób, które nie mają zgodnego dawcy rodzinnego, poszukuje się zgodnego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego (wśród wolontariuszy, którzy zadeklarowali gotowość oddania komórek krwiotwórczych i zgłosili się w tym celu do jednego ze światowych rejestrów). • W przypadku chorób dużego ryzyka, gdy allo-HSCT jest jedyną metodą dającą możliwość wyleczenia, akceptuje się transplantację od dawcy częściowo niezgodnego w zakresie HLA. • Dawcę haploidentycznego (w połowie zgodnego w zakresie HLA) ma prawie każdy chory. Dawcą takim mogą być rodzice, dzieci, większość rodzeństwa lub dalsza rodzina. Należy jednak wykluczyć obecność w surowicy biorcy przeciwciał swoistych dla niezgodnych cząsteczek HLA. • Skuteczność allo-HSCT jest potencjalnie większa niż auto-HSCT i nie ma ryzyka kontaminacji materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi. • Allo-HSCT wiąże się z koniecznością stosowania immunosupresji farmakologicznej i niebezpieczeństwem wystąpienia wielu powikłań immunologicznych. Istotnym problemem pozostaje śmiertelność zależna od procedury, wynosząca 15–40%. <u>Źródła macierzystych komórek krwiotwórczych</u> • Krew obwodowa – najczęściej wykorzystywane źródło HSCT do transplantacji. • Szpik kostny – pobranie przez aspirację z obu kości biodrowych. • Krew pępowinowa – pobrana z łożyska po przecięciu pępowiny, a następnie zamrażana i przechowywana w odpowiednich bankach: ○ zalety transplantacji krwi pępowinowej od dawcy niespokrewnionego obejmują krótki czas pozyskania materiału i większą tolerancję pod względem zgodności HLA; ○ komórkowość jest stosunkowo mała i ilość materiału zazwyczaj wystarcza tylko dla dzieci, z kolei czas do wszczepu jest dłuższy w porównaniu z innymi źródłami komórek krwiotwórczych; ○ w ostatnich latach liczba transplantacji krwi pępowinowej znacznie się zmniejszyła — w jej miejsce stosuje się transplantację od dawców haploidentycznych. Wynika to między innymi z dużych kosztów procedury.
European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT 2024 (Europa) Link	Donor selection for adults patients with hematological malignancies: • <i>Third step after HLA- identical sibling donor and HLA 10/10 matched unrelated donor:</i> ○ HLA-9/10 matched unrelated donor; ○ HLA-mismatched or haploidentical related donor; ○ cord blood. • <i>The choice of alternative donors (haploidentical related donors, cord blood, mismatched unrelated donors) depends on center experience, urgency of transplant procedure, donor age, and detection of donor-specific anti-HLA antibodies.</i> • <i>In unrelated donor (URD) transplantation, donor age is probably the most relevant non-HLA donor factor.</i> • <i>Selection of stem cell source:</i> ○ <i>The use of peripheral blood (PB) compared to bone marrow (BM) is associated with earlier haematological recovery, a higher risk of GVHD and, possibly, a greater GVL effect.</i> ○ <i>In patients at a high risk of relapse, the use of PB may be associated with a GVL effect, especially in the context of reduced-intensity transplantation.</i> ○ <u><i>The advantages of using cord blood include:</i></u> – <i>the fact that it is readily available since it is already tissue-typed and cryopreserved;</i> – <i>he less stringent human leukocyte antigen (HLA) matching required makes it easier to find a donor across HLA barriers;</i> – <i>cord blood transplant is associated with rapid immune reconstitution where no serotherapy is used, higher rates of chimerism in some diseases and with reduced relapse and therefore a greater GVL effect.</i> ○ <u><i>Disadvantages of cord blood use include:</i></u> – <i>higher transplant-related mortality compared with other donor sources;</i> – <i>high cost, which makes it challenging;</i> – <i>the cell dose is also limited, especially in adults or larger patients – this can be overcome using a double cord, although this adds to the complexity of the HCT and further increases the cost and transplant-related mortality (TRM)</i> – <i>engraftment may be slower;</i> – <i>impossibility of obtaining additional cells that can be used for donor lymphocyte infusion (DLI) in the event of disease relapse or the need to improve immune reconstitution.</i>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	- Recent decline of using CB has been mirrored by a rise in haploidentical transplantation – due to the fact that cord blood transplants are more challenging, with a higher TRM that may in part be attributed to lower stem cell doses and T-replete strategies. - Recent advances have shown the possibility of expanding progenitor cells from CB, achieving an amount of CD34 near to that obtained in PB transplant. - A recent randomized study has shown that ex vivo expansion of CB is associated with faster engraftment and less early transplant complications in comparison with standard CB transplantation.
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2025 (USA) Link	Patient who does not have HLA-matched related or unrelated donors: - A haploidentical donor or umbilical cord blood (UCB) can be used. - A haploidentical donor is a first-degree relative who matches at least half of the HLA loci of the patient. - Haploidentical and UCB transplants have increased access to HCT for individuals with otherwise limited donor availability. - Donor age is emergent as one of the most important predictors of outcomes in MUD and haploidentical donor HCTs. - UCB transplants: - may experience delayed engraftment and delayed immune reconstitution which may result in increased risk of infectious; - are associated with less GVHD; - provides a graft source for many patients who lack other donors, particularly for patients with mixed or non-white genetic ancestry. - If an myeloablative conditioning (MA) regimen is planned for a recipient of UCB, omidubicel-only, an ex vivo nicotinamide-modified allogeneic hematopoietic progenitor cell therapy derived from a single cord blood unit, has been shown to shorten the time to engraftment and reduce the risk of some infections.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 11. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zemcelpro w bazie Medline via PubMed (data ostatniej aktualizacji: 8.12.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 346 403
#2	Zemcelpro OR dorocubicel	2
#3	haematologic malignancies OR haematologic neoplasms OR haematologic cancers OR blood cancers	331 292
#4	hematopoietic stem cell transplantation OR HSCT OR hematopoietic SCT	90 452
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zemcelpro w bazie Cochrane Library (data ostatniej aktualizacji: 8.12.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 934 077
#2	Zemcelpro OR dorocubicel	0
#3	haematologic malignancies OR haematologic neoplasms OR haematologic cancers OR blood cancers	7744
#4	hematopoietic stem cell transplantation OR HSCT OR hematopoietic SCT	6444
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

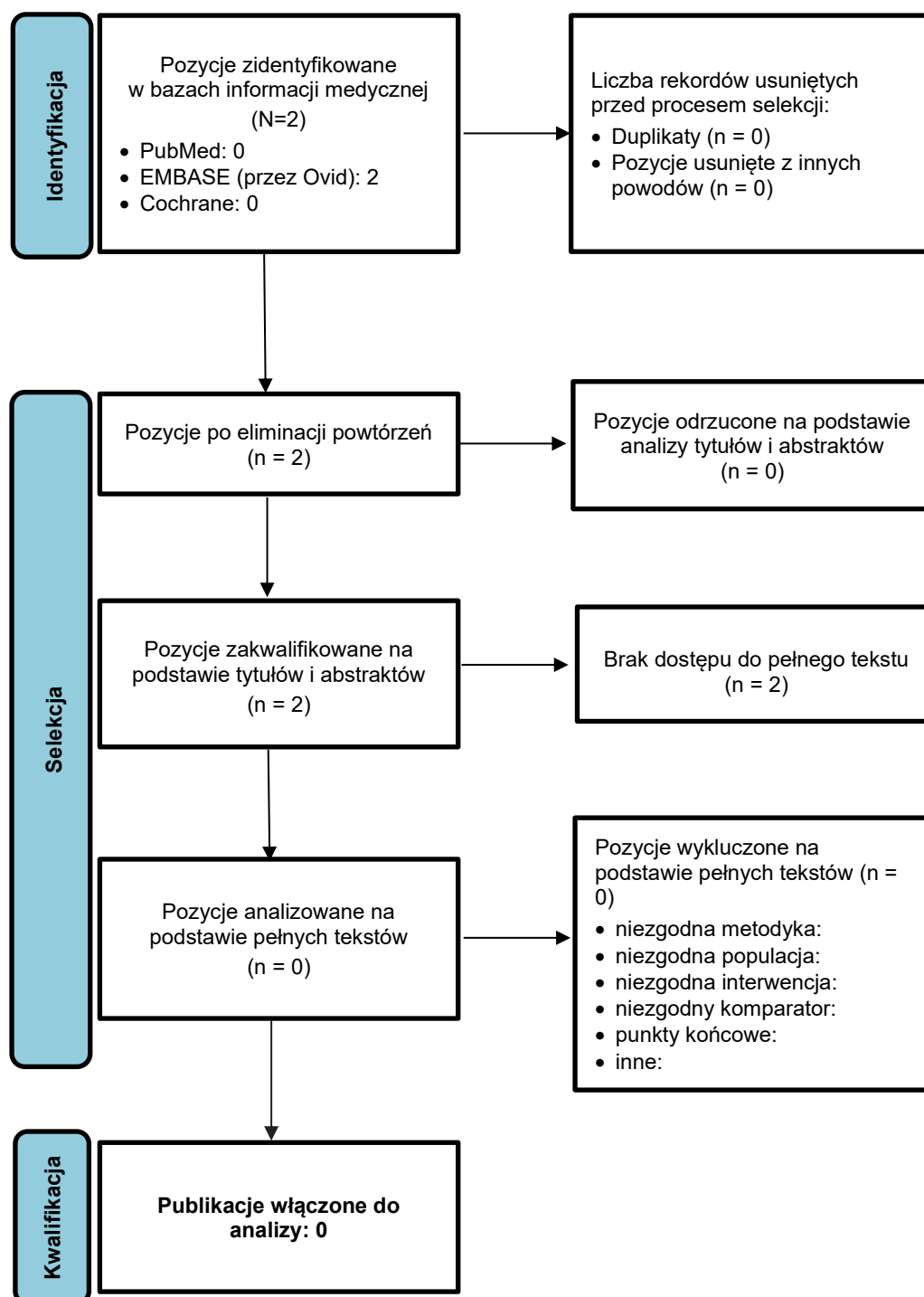
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zemcelpro w bazie Embase via Ovid (data ostatniej aktualizacji: 8.12.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 866 618
#2	randomized controlled trial.af.	1 447 318
#3	controlled clinical trial.af.	502 525
#4	placebo.af.	650 319
#5	clinical trials.af.	1 151 608
#6	(Zemcelpro OR dorocubicel).af.	102
#7	(haematologic malignancies OR haematologic neoplasms OR haematologic cancers OR blood cancers).af.	3 210
#8	(hematopoietic stem cell transplantation OR HSCT OR hematopoietic SCT).af.	123 788
#9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 953 252
#10	6 AND 7 AND 8 AND 9	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 14. Kryteria populacji docelowej na podstawie badań 002 i 004 i ChPL Zemcelpro

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek 18–70 lat.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Zemcelpro jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.”
Obecność ostrej białaczki zdefiniowanej jako jedno z poniższych: - Ostra białaczka szpikowa (AML): - niewydolność indukcji pierwotnej; - nawrót oporny na chemioterapię; - nawrót po allogenicznym lub autologicznym przeszczepieniu; - AML wysokiego ryzyka w CR1; - dowolna, niekorzystna aberracja genetyczna wg <i>European Leukemia Net</i> (ELN), z wyjątkiem mutacji FLT3; - AML wtórna lub związana z leczeniem, z wyłączeniem aberracji genetycznych dobrego ryzyka (wg ELN); - każda inna cecha złego rokowania związana z PFS lub DFS $\leq 40\%$ w ciągu 2 lat po konwencjonalnym przeszczepieniu; - CR2 z wyłączeniem aberracji genetycznych dobrego ryzyka wg ELN; $\geq \text{CR3}$. - Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL): - niewydolność indukcji pierwotnej; - nawrót oporny na chemioterapię; - nawrót po allogenicznym lub autologicznym przeszczepieniu; - ALL wysokiego ryzyka w CR1; - ALL typu <i>Philadelphia-like</i> lub każda inna cecha złego rokowania związana z PFS lub DFS $\leq 40\%$ w ciągu 2 lat po konwencjonalnym przeszczepieniu; $\geq \text{CR2}$; - MRD+ w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia kondycjonowania.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Zemcelpro jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.”
Obecność zespołu mielodysplastycznego wysokiego ryzyka, zdefiniowanego jako jedno z poniższych: - Zespół mielodysplastyczny (MDS): - nawrót po allogenicznym lub autologicznym przeszczepieniu; $\geq 10\%$ blastów w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia kondycjonowania; - bardzo niekorzystna cytogenetyka (>3 aberracje); - każda cecha złego rokowania związana z PFS lub DFS $\leq 40\%$ w ciągu 2 lat po konwencjonalnym przeszczepieniu; - mutacja TP53; - wiek ≥ 40 lat i obecność mutacji RAS lub JAK2; - CMML z wynikiem CPSS dla HCT: wysoki lub pośredni; - stabilna choroba po 6 cyklach azacytydyny (lub innego leku demetylującego); - postęp choroby podczas leczenia azacytydyną (lub innym lekiem demetylującym).	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Zemcelpro jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.”
Dostępna jednostka krwi pępowinowej do ekspansji oraz jednostka zapasowa do przeszczepienia niezmodyfikowanej krwi pępowinowej w przypadku niepowodzenia wytwarzania (obie z minimalnym dopasowaniem HLA 4/6 przy DRB1 na poziomie allelu i A, B w rozdzielnici antygenowej oraz $\geq 4/8$ przy A, B, C i DRB1 na poziomie allelu). Jednostka przeznaczona do ekspansji musiała mieć liczbę komórek CD34+ $> 0,5 \times 10^5/\text{kg}$ i TNC $> 1,5 \times 10^7/\text{kg}$ (przed zamrożeniem).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Wybór jednostki krwi pępowinowej</u> „Jednostkę krwi pępowinowej (CBU) o zredukowanej zawartości erytrocytów przeznaczoną do namnażania wybiera lekarz przepisujący na podstawie minimalnego wymogu dopasowania ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. human leukocyte antigen, HLA) i dawki komórek (tj. liczby komórek CD34 przed zamrożeniem $\geq 0,5 \times 10^5/\text{kg}$ i całkowitej liczby komórek jądrzastych (ang. <i>total nucleated cell</i> , TNC) $\geq 1,5 \times 10^7/\text{kg}$). Zaleca się dopasowanie co najmniej 4 z 6 antygenów HLA (antygeny HLA-A, antygeny HLA-B

Badanie rejestracyjne	ChPL
	i allele HLA-DRB1), a docelowo 6 na 8 dopasowań HLA (typowanie wysokiej rozdzielczości). (...)”
Odpowiednia funkcja narządów.	Brak odniesienia w ChPL.
Akceptowalny wskaźnik chorób współistniejących (HCT-CI).	Brak odniesienia w ChPL.
Wynik KPS $\geq 70\%$.	Brak odniesienia w ChPL.
Świadoma zgoda na udział w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Brak leczenia chemioterapią cytotoksyczną, a planowany schemat kondycjonowania nie obejmuje całkowitego napromieniania ciała (TBI) w dawce 12 Gy.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, którzy przeszli allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (HSCT) w trybie mieloablacyjnym lub autologiczny HSCT w ciągu ostatnich 6 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Planowane zastosowanie globuliny antytymocytarnej w schemacie kondycjonowania.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Kondycjonowanie mieloablacyjne przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)</u> „(...) Włączenie globuliny antytymocytarnej (ang. <i>anti-thymocyte globulin</i> , ATG) nie jest zalecane w ramach schematu kondycjonowania.”
Planowane użycie krwi pępowinowej (CB) zgodnej w 8/8 allelach HLA.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność antygenów HLA w istotnych mianach, skierowanych przeciwko rozszerzonej krwi pępowinowej.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Wybór jednostki krwi pępowinowej</u> „Jednostkę krwi pępowinowej (CBU) o zredukowanej zawartości erytrocytów przeznaczoną do namnażania wybiera lekarz przepisujący na podstawie minimalnego wymogu dopasowania ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. human leukocyte antigen, HLA) i dawki komórek (tj. liczby komórek CD34 przed zamrożeniem $\geq 0,5 \times 10^6/\text{kg}$ i całkowitej liczby komórek jądrzastych (ang. <i>total nucleated cell</i> , TNC) $\geq 1,5 \times 10^7/\text{kg}$). Zaleca się dopasowanie co najmniej 4 z 6 antygenów HLA (antygeny HLA-A, antygeny HLA-B i allele HLA-DRB1), a docelowo 6 na 8 dopasowań HLA (typowanie wysokiej rozdzielczości). (...)”
Niekontrolowana infekcja.	Brak odniesienia w ChPL.
Nowotwór inny niż ten, dla którego wykonywany jest przeszczep CB, z przewidywanym przeżyciem $< 75\%$ w ciągu 5 lat.	Brak odniesienia w ChPL.
Seropozytywność w kierunku HIV, zakażenia HBV lub HCV z mierzalnym wirusami.	Brak odniesienia w ChPL.
Marskość wątroby.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> „Produktu leczniczego Zemcelpro nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. W celu określenia kwalifikacji do przeszczepu należy zbadać pacjentów pod kątem zaburzeń czynności wątroby.”
Aktywne zajęcie OUN.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność chloromy > 2 cm.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność $\geq 50\%$ blastów w szpiku w próbce ocenionej (o $> 25\%$ prawidłowej komórkowości dla wieku) pobranej mniej niż miesiąc przed rozpoczęciem kondycjonowania.	Brak odniesienia w ChPL.
Blasty we krwi obwodowej $> 1000/\text{mm}^3$.	Brak odniesienia w ChPL.
Udział w badaniu z zastosowaniem leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciąża, karmienie piersią lub brak zgody na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> „(...) Produktu Zemcelpro nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.” <u>Karmienie piersią</u> „(...) Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zemcelpro w okresie karmienia piersią.” <u>Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u>

Badanie rejestracyjne	ChPL
	„(...)Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy otrzymali produkt leczniczy Zemcelpro, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Zemcelpro, ChPL Zemcelpro, <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT03913026>, <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT04103879> [dostęp: 10.12.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 15. Ocena jakości badań 002 i 004 wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny	
	Badanie 002	Badanie 004
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Nie	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	
Czy badanie było prospektywne?	Tak	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak	

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Zemcelpro (data ostatniego wyszukiwania: 5.12.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 997 214
#2	Zemcelpro OR dorocubicel	2
#3	#1 AND #2	0

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

