



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Mozobil (pleryksafor)**  
we wskazaniu: neuroblastoma (ICD-10: C74.1)  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych  
**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.01.2019

Data ukończenia: 23 stycznia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U.z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Genzyme Europe B.V.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GCSF</b>	Czynnik wzrostu kolonii granulocytów
<b>GM-CSF</b>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<b>HCT</b>	Przeszczepienie komórek krwiotwórczych
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NB, NBL</b>	Neuroblastoma
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PB</b>	Białe krwinki w krwi obwodowej
<b>PBSC</b>	(peripheral blood stem-cell) komórki macierzyste krwi obwodowej
<b>PC</b>	powierzchnia ciała
<b>PLC</b>	placebo
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Problem decyzyjny.....</b>	<b>12</b>
4.1. Problem zdrowotny .....	12
4.2. Technologia wnioskowana .....	15
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	15
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	15
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>17</b>
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	18
6.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	18
6.2.2. Ocena jakości badań .....	19
6.3 Wyniki.....	20
6.3.1.Badania pierwotne .....	20
6.3.1.1. Analiza skuteczności .....	20
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>23</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>26</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania.....</b>	<b>27</b>
<b>12. Opinie ekspertów .....</b>	<b>29</b>
<b>13. Piśmiennictwo.....</b>	<b>31</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>32</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	32
14.2. Diagram selekcji badań .....	33

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 02.01.2019 r., PLD.46434.5675.2018.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Mozobil, pleryksafor koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołka á 24mg/1,2 ml
  - Wnioskowane wskazanie:
    - neuroblastoma (ICD-10: C74.1)
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / fiołka 24 mg /1,2 ml

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Mozobil (pleryksafor), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołka á 24mg/1,2 ml we wskazaniu: neuroblastoma (ICD-10: C74.1).

### Problem zdrowotny

*Neuroblastoma* jest złośliwym nowotworem, który objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza. Jest to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego i stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. . Dotyczy przede wszystkim małych dzieci, średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie wynosi 2 lata, 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia, a więc u niemowląt. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych zachorowań.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem uzyskano 3 opinie eksperckie. Według opinii Pana Prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka, „dzięki tej terapii możliwe jest przeprowadzenie transplantacji komórek macierzystych, a to stwarza szansę na dalsze życie dziecka”. Wnioskowana technologia „zdecydowanie poprawia jakość życia i umożliwia zdecydowanie dłuższą przeżywalność chorych”. Natomiast Pan Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, podkreśla, iż „neuroblastoma jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta”.

Zgodnie z opinią pana Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiaka, „wnioskowana technologia jest terapią ratująca życie”. Również Pan Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński i Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk, podkreślają, iż neuroblastoma jest chorobą nowotworową, która nieleczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej dotyczącej pacjentów z neuroblastomą włączono:

- 3 badania retrospektywne: Bitan 2016, Modak 2012, Patel 2015;
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne: Son 2013;
- 1 badanie opis serii przypadków: Vetteranta 2011.

Najważniejsze informacje z odnalezionych badań przedstawiono poniżej:

#### Bitan 2016

W publikacji uwzględniono 7 pacjentów, z czego tylko dwóch pacjentów miało zdiagnozowaną neuroblastomę z przerzutami. Pierwszy z pacjentów (chłopiec, 5,5 lat) otrzymał 18 kursów chemioterapii, drugi z pacjentów (chłopiec 8,2 lata) otrzymał 6 kursów chemioterapii.

Mediana ilości komórek z krwi obwodowej CD34+ komórek /  $\mu\text{L}$  dla wszystkich pacjentów po zastosowaniu GCSF wynosiła 2,028 komórek /  $\mu\text{L}$  (zakres 0,01-33,396). Natomiast w przypadku zastosowania metody z użyciem GCSF w połączeniu z pleryksaforem mediana znacznie wzrosła i wynosiła 35,865 (zakres 22,032-81,136 komórek /  $\mu\text{L}$ ). U pierwszego pacjenta udało się wyizolować  $9,58 \times 10^6$ , a u drugiego  $2,3 \times 10^6$  komórek. Izolacja komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSC) przy użyciu GCSF w połączeniu z pleryksaforem była skuteczna u wszystkich pacjentów, mediana  $6,2$  (zakres  $2,3-9,58$ )  $\times 10^6$  komórek CD34 + / kg na pacjenta. U wszystkich pacjentów, za wyjątkiem jednego, wyizolowano wystarczającą docelową liczbę komórek macierzystych CD34 + już po zastosowaniu jednej dawki pleryksaforu. Metoda izolacji komórek macierzystych przy użyciu GCSF w połączeniu z pleryksaforem jest skuteczna i bezpieczna u dzieci, nawet w przypadkach, gdy istnieje zapotrzebowanie na dużą liczbę komórek CD34 +, takich jak neuroblastoma wysokiego ryzyka czy rdzeniak zarodkowy. Niezbędne są randomizowane badania, aby potwierdzić i zweryfikować uzyskane wyniki ze względu na stosunkowo małą liczbę pacjentów pediatrycznych, u których zastosowaną powyższą metodę izolacji.

#### Modak 2012

Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej > 5 cykli chemioterapii wysokodawkowej z powodu zdiagnozowanej neuroblastomy (NB) wysokiego ryzyka. Spośród siedmiu pacjentów, sześciu otrzymało radioterapię jamy

brzuszej do miejsca guza pierwotnego; dwie osoby przeszły wcześniej leczenie mieloablacyjne i przeszczepienie komórek macierzystych. U wszystkich pacjentów wcześniejsze próby pozyskania odpowiedniej liczby komórek PBSC różnymi metodami (G-CSF lub GM-CSF + G-CSF lub chemioterapia + G-CSF) zakończyły się niepowodzeniem.

Po zastosowaniu G-CSF w połączeniu z pleryksaforem próby wyizolowania odpowiedniej liczby komórek PBSC zakończyły się powodzeniem u 5/7 (71%) pacjentów z medianą liczby  $7,4 \times 10^6$  (zakres  $3,4 \times 10^6$ - $9,2 \times 10^6$ ) komórek CD34+ komórek/kg. Zastosowana procedura wymagała codziennej leukaferozy (mediana 3, zakres 3-4) na dzień na pacjenta. Choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease, MRD) nie została wykryta w zebranych komórkach u 6/7 zbadanych pacjentów, pomimo obecności choroby w kościach / szpiku kostnym u 5/7 pacjentów. Trzech pacjentów miało cztery infuzje PBSC po podaniu pleryksaforu po leczeniu mieloablacyjnym z medianą dawki PBSC wynoszącą  $2$  (zakres 1,7-2,8)  $\times 10^6$  komórek CD34+ / kg. Jeden pacjent otrzymał infuzje PBSC po dwóch schematach mieloablacji. Rekonstytucję hematopoetyczną uzyskano u wszystkich trzech pacjentów otrzymujących komórki macierzyste wyizolowane z użyciem pleryksaforu po terapii mieloablacyjnej. Połączenie pleryksaforu i G-CSF jest bezpieczną i skuteczną opcją wykorzystywaną do mobilizacji autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej u dzieci z NB wysokiego ryzyka, u których zawiodły metody z użyciem konwencjonalnie stosowanych preparatów. Jednak brak badań w populacji pediatrycznej i wysokie koszty pleryksaforu wymagają przeprowadzenia dalszych badań, zanim preparat zacznie być stosowany na większą skalę.

### **Patel 2015**

U czterech z pięciu pacjentów, w tym u wszystkich pacjentów z neuroblastomą, wyizolowano zamierzoną liczbę komórek macierzystych ( $6 \times 10^6$ ). U około 60% pacjentów osiągnięto zamierzony cel już po jednym podaniu pleryksaforu. Jeden z pacjentów wymagał pełnych 3 dni mobilizacji, aby uzyskać wymaganą liczbę komórek. Dwaj pacjenci wymagali leczenia wspomagającego płytkami krwi podczas procedury, prawdopodobnie w wyniku osłabienia funkcji szpiku kostnego spowodowanego wcześniej otrzymanymi licznymi liniami chemioterapii.

Po transplantacji, dwóch pacjentów przystąpiło do immunoterapii. Pacjent nr 4 pozostaje w remisji przez 8 miesięcy od zakończeniu leczenia. Uzyskane wyniki wykazały, że hematopoetyczne komórki macierzyste zachowują swoją żywotność, gdy są odpowiednio mobilizowane i przechowywane. Żywotność komórek została potwierdzona w testach przeprowadzonych w laboratoriach NHSBT, gdzie komórki macierzyste były zamrażane przed ponownym wlewem. Komórki macierzyste pacjenta nr 4, który nie wymagał przeszczepu, są przechowywane, aby w przyszłości, jeśli zajdzie taka konieczność, wykorzystać je. Pleryksafor w połączeniu z G-CSF jest bezpiecznym i skutecznym preparatem w mobilizacji komórek macierzystych. Pomimo tego, iż użycie pleryksaforu jest kosztowne, jego stosowanie powinno być rozważone już w pierwszej linii izolacji komórek w przypadku pacjentów pediatrycznych, którzy byli intensywnie leczeni i uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź, a u których autologiczny przeszczep stanowi następną etap terapii. Wykorzystując pleryksafor w połączeniu z G-CSF można zmniejszyć ilość nieudanych izolacji komórek macierzystych, zminimalizować czas utracony w związku z koniecznością podejmowania kolejnych izolacji i zmaksymalizować potencjalny wynik przeżycia, z dodatkową korzyścią obniżenia kosztów związanych z potrzebą przeprowadzenia ponownych izolacji. Dodatkowo użycie pleryksaforu w połączeniu z G-CSF redukuje koszty zakładania cewników i minimalizuje traumę u dzieci poddawanych zabiegom, zapewniając optymalną opiekę

### **Son 2013**

Mediana wyizolowanych komórek CD34+/kg wnosila  $7,6 \times 10^6$  (zakres, 0,3-35,3) w przeciągu 3 dni (mediana) leukaferozy (zakres 3-10 dni). Brak było różnic pomiędzy wynikami dotyczącymi parametrów hematologicznych na początku każdego cyklu chemioterapii oraz w dniu izolacji komórek pomiędzy pierwszą próbą izolacji z użyciem G-CSF, a drugą próbą izolacji z użyciem G-CSF+pleryksafor. Liczba białych krwinek w krwi obwodowej (PB) wzrosła szybciej podczas drugiej próby izolacji niż podczas pierwszej próby. Liczba komórek CD34+ w PB, ilość komórek CD34+ zbieranych każdego dnia, łączna ilość komórek CD34+ zebranych podczas pierwszych 3 dni izolacji oraz całkowita liczba komórek CD34+ była wyższa w drugiej próbie izolacji (G-CSF+pleryksafor) niż w pierwszej (G-CSF), jednakże różnice nie były statystycznie istotne. Podczas gdy całkowita ilość komórek CD34+ zebranych w drugiej próbie izolacji była wyższa u czterech z sześciu pacjentów, u pozostałych dwóch pacjentów była niższa. Transkrypty mRNA hydroksylazy tyrozynowej nie zostały wykryte w PBSC podczas pierwszej i drugiej próby izolacji u żadnego z sześciu pacjentów. Pleryksafor w połączeniu z G-CSF może stanowić kolejną opcję skutecznej mobilizacji i pobierania komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów, u których zawiodły inne metody, jednakże nie zawsze kończy się sukcesem. Uzyskane wyniki sugerują, że pleryksafor należy stosować ostrożnie u małych dzieci. Jednak liczba pacjentów w przedstawionym badaniu była bardzo mała, dlatego potrzebne są dalsze badania z udziałem większej grupy pacjentów, aby potwierdzić uzyskane wyniki.

### **Vettenranta 2011**

W publikacji opisano przypadki 4 pacjentów, w tym 2 z neuroblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem, jako terapię dodaną i 4 pacjentów (w tym 2 z neuroblastomą) wymagających re-mobilizacji komórek.

#### Pleryksafor jako terapia dodatkowa

Pierwszy pacjent to 5-letnia dziewczynka ze stadium II neuroblastomy leczona przed zastosowaniem pleryksaforu w celu mobilizacji komórek winkrystyną plus daktynomycyna (2 cykle) i winkrystyną plus daktynomycyna plus cyklofosfamid (1 cykl). Pleryksafor był stosowany jako terapia dodatkowa do cyklofosfamidu ( $4 \text{ g/m}^2$ ) i GCSF ( $10 \text{ µg/kg}$ ). Pacjentka otrzymała następnie terapię wysokimi dawkami zawierającą karboplatynę, tiotepę i etopozyd. Druga pacjentka to 2-miesięczną dziewczynka z neuroblastomą w IV stadium leczona przed procedurą mobilizacji w ramach European Infant NBL Study 1999. U pacjentki nastąpił nawrót choroby zanim zastosowano terapię wysokodawkową.

#### Pleryksafor użyty w celu re-mobilizacji komórek

Pierwsza pacjentka to 4-letnia dziewczynka z neuroblastomą w stadium IV leczona przed procedurą re-mobilizacji siedmioma kursami chemioterapii zawierającymi winkrystynę, karboplatynę, etopozyd, cisplatynę i cyklofosfamid plus promieniowanie miejscowe (21 Gy). Podczas pierwszej próby mobilizacja komórek wyizolowano  $1,9 \times 10^6 / \text{kg}$  komórek CD34+, izolacja została przeprowadzona przy użyciu cyklofosfamidu  $3 \text{ g/m}^2$  i GCSF. Ostatecznie pacjentka otrzymała terapię wysokimi dawkami leku melfalan (BuMel), ale nastąpił nawrót choroby i pacjentkę objęto opieką paliatywną.

Kolejnym pacjentem był 3-letni chłopiec z neuroblastomą w IV stadium, u którego zastosowano 5 kursów chemioterapii zawierających cisplatynę, doksorubicynę, etopozyd i cyklofosfamid, a następnie zastosowano procedurę mobilizacji komórek cyklofosfamidem ( $2 \text{ g/m}^2$ ) i GCSF. Podczas pierwszej mobilizacji wyizolowano  $6,7 \times 10^6 / \text{kg}$  komórek CD34+. Następnie pacjent otrzymał dwa kursy chemioterapii wysokodawkowej (BuMel). Re-mobilizacja skutkowała wyizolowaniem komórek w ilości  $7,9 \times 10^6 / \text{kg}$ . Czas od rozpoczęcia re-mobilizacji do pierwszej dawki pleryksaforu dla wszystkich pacjentów wynosił od 4 do 16 dni. Tylko jeden z pacjentów otrzymał trzy dawki pleryksaforu i przeszedł trzy aferezy. Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ponad  $500 \times 10^6 / \text{L}$  została osiągnięta po 9-27 dniach. Aferezy zostały wykonane po otrzymaniu ostatniej dawki preparatu pleryksafor. Autorzy wnioskują, że nie u wszystkich dzieci można zwiększyć wydajność izolacji komórek CD34+ stosując pleryksafor. Jednak w przypadku re-mobilizacji użycie pleryksaforu jako jedynego preparatu mobilizującego komórki skutkowało wyizolowaniem wystarczającej (akceptowalnej) ilości ( $> 2 \times 10^6 / \text{kg}$ ) komórek CD34+ w większości przypadków. Nie stwierdzono znaczących zdarzeń niepożądanych spowodowanych przeszczepem komórek u pacjentów.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### **Bitan 2016**

Podanie preparatu pleryksafor nie było związane z żadnymi ostrymi działaniami niepożądanymi, takimi jak biegunka, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, bóle głowy, reakcje nadwrażliwości, ból mięśni, zawroty głowy, bóle stawów, duszność, niedokrwistość, niedociśnienie, zatorowość płucna, lęk, koszmary senne, zaburzenia równowagi, nyktofobia, halucynacje wzrokowe, bóle brzucha lub pęknięcie śledziony. Procedury leukoferezy przebiegały bez powikłań z jedynie łagodnymi i akceptowalnymi efektami ubocznymi hipokalcemii i łagodnym spadkiem ciśnienia krwi, które były łatwo leczone. Takie efekty uboczne są widoczne również podczas regularnej leukoferezy bez użycia pleryksaforu.

#### **Modak 2012**

Nie wystąpiły żadne ostre działania niepożądane podczas podawania pleryksaforu.

#### **Patel 2015**

Podawanie pleryksaforu było bardzo dobrze tolerowane przez wszystkie dzieci. Nie zaobserwowano działań niepożądanych, również u dzieci wymagających wielokrotnego podawania i izolacji komórek. Jeden pacjent cierpiał na drżenie ręki związane z hipokalcemią z powodu procedury aferezy, podczas gdy inny wymagał suplementacji fosforem i potasem. Ze względu na wiek pacjentów, tolerancja codziennych zastrzyków podskórnych, zamiast podania preparatu za pomocą insuflonu®, była potencjalnym problemem; jednak wszystkie dzieci zastosowały się do zalecanej procedury. Podawanie GCSF nie powodowało efektów ubocznych związanych z toksycznością produktu, takich jak letarg, zmęczenie lub ból kości, wymagających zastosowania leków przeciwbólowych, pomimo tego, że u dwóch pacjentów osiągnięto liczbę białych krwinek  $50 \times 10^6$  lub więcej.



### Son 2013

Podczas pierwszej próby izolacji komórek (GCSF) nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych u pacjentów, natomiast podczas drugiej próby (GCSF+pleryksafor) u czterech pacjentów wystąpiły koszmary nocne, nyktofobia i halucynacje wzrokowe. Żaden z pacjentów nie zażywał innych leków, które mogłyby wywoływać zaburzenia psychiczne. Zaburzenia psychiczne rozwinęły się w 3 dniu pobrania (po 3 dawkach pleryksaforu) u trzech pacjentów i w 4 dniu pobrania (po 4 dawkach pleryksaforu) u jednego pacjenta. Objawy u pacjentów, którzy otrzymywali dłużej pleryksafor nie były ani cięższe, ani bardziej długotrwałe. Zaburzenia psychiczne stopniowo zanikały wraz z upływem czasu. U trzech pacjentów zniknęły w ciągu tygodnia od zakończenia pobierania PBSC; jednak u jednego pacjenta halucynacje wzrokowe utrzymywały się przez około miesiąc.

### Vettenranta 2011

Nie stwierdzono żadnych zauważalnych skutków ubocznych podczas stosowania pleryksaforu. Żaden z produktów aferezy nie analizowano pod kątem możliwego zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi.

ChPL Mozobil: do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: nudności, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### Konkurencyjność cenowa

Parametr	Mozobil	
Substancja czynna	pleryksafor	
Założenia	Jednorazowo pacjent wykorzystuje jedną fiolkę leku	
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość netto)	Obwieszczenie MZ / Komunikat DGL** (cena hurtowa brutto)
Oszacowany koszt 1 cyklu [PLN]	██████████	26 399,52

\*\*koszt preparatu Mozobil w yznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ oraz Komunikatu DGL jest jednakowy.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) populacja docelowa mogłaby liczyć ok. kilkunastu dzieci rocznie (przyjęto wartość 20 pacjentów), natomiast wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) mogłaby liczyć poniżej 10/rok – „pojedyncze przypadki w skali roku, jednak podobne wskazania mogą istnieć u pacjentów pediatrycznych z innymi chorobami, u których konieczne jest wykonanie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych”. Dodatkowo, ekspert kliniczny – prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk (Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie) wskazał, że u ok. 10-15 pacjentów rocznie wykazuje niedostateczną mobilizację i byłaby kwalifikowana do leczenia pleryksaforem.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia pleryksaforem wyniesie (w skali roku):

- ██████████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- 264,0 tys. PLN do 528,0 tys. PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

W odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania G-CSF lub G-SCF + CTH w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Również w opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego G-CSF lub G-SCF + CTH są technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu. Są to także technologie aktualnie refundowane w Polsce.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne

finansowane ze środków publicznych” oraz treść odnalezionych wytycznych, które wskazują jedynie na możliwość stosowania pleryksaforu po niepowodzeniu terapii refundowanych w Polsce, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Mozobil.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28 grudnia 2018 r., znak: PLD.46434.5675.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 02.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Mozobil (pleryksafor), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołka á 24mg/1,2 ml we wskazaniu: neuroblastoma (ICD-10: C74.1).

Produkt leczniczy Mozobil nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu neuroblastoma (ICD-10: C74.1).

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL, NB)

*Neuroblastoma* jest złośliwym nowotworem, który objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza. [KRN]

#### Epidemiologia

Jest to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego i stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. Dotyczy przede wszystkim małych dzieci, średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie wynosi 2 lata, 25% rozpoznawstw stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia, a więc u niemowląt. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych zachorowań. [KRN, Chybicka 2008]

#### Etiologia i patogeneza

Nerwiak zarodkowy współczulny jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego.

Nerwiak zarodkowy współczulny może się rozwijać wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Najczęstszym miejscem powstawania NB są nadnercza znajdujące się nad każdą z nerek (40% umiejscowionych guzów i 60% choroba rozsiana). NB może także powstać w tkankach nerwowych znajdujących się w szyi (1%), klatce piersiowej (19%), jamie brzusznej (30% – poza nadnerczami) lub miednicy (1%) – wszędzie wzdłuż łańcucha współczulnego układu nerwowego. W rzadkich przypadkach, pierwotny guz może w ogóle nie zostać zlokalizowany. U 90% pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów katecholamin w moczu, a 60–70% przypadków rozpoznaje się w IV stopniu zaawansowania.

Dotychczas nie poznano przyczyny NBL. Wyróżnia się postać dziedziczną i sporadyczną. Nerwiak zarodkowy współczulny nie występuje częściej u dzieci z wadami wrodzonymi, zespołami niedoborów immunologicznych czy zaburzeniami chromosomalnymi. Jednak chorobie tej mogą towarzyszyć: *neurofibromatosis*, choroba Hirschsprunga, wrodzony zespół hipowentylacji, heterochromia i uszkodzenie płodu przez hydantoinę lub alkohol. [Chybicka 2008]

#### Obraz kliniczny

Manifestacja kliniczna jest zróżnicowana w związku z wyjściową lokalizacją guza złośliwego oraz z funkcją neuroendokrynną guza. U wielu dzieci występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak: gorączka, utrata masy ciała, drażliwość, bóle brzucha, zmęczenie. Badanie przedmiotowe może ujawnić obecność twardej nieprzesuwalnej względem podłoża tkanki nieregularnego kształtu, która przekracza linię pośrodkową ciała. Guz zlokalizowany w śródpiersiu tylnym zwykle przebiega bezobjawowo. Nerwiakowi zarodkowemu szyjnemu mogą towarzyszyć zespół Hornera (jednostronne opadnięcie powieki) lub różnobarwność tęczówek. W przypadku guzów położonych przyrdzeniowo mogą występować porażenie, niedowład oraz zaburzenia funkcji jelit i pęcherza moczowego.

Miejscem powstawania przerzutów są najczęściej kości, szpik kostny, węzły chłonne, wątroba i tkanka podskórna. Nerwiak zarodkowy ma skłonność do powstawania przerzutów w czaszce, w szczególności w obrębie kości klinowej lub tkanki pozaogłowej.

Nerwiak zarodkowy może też przebiegać z nietypową manifestacją paraneoplastyczną. Możliwe, że najbardziej uderzającym przykładem jest opsoklonia-mioklonia. Zjawisko to charakteryzuje się występowaniem gwałtownych i chaotycznych ruchów gałek ocznych, zrywań mięśniowych w obrębie kończyn i tułowia, ataksji i zaburzeń zachowania.

U 60% dzieci z nerwiakiem zarodkowym występuje niedokrwistość. Wydalanie katecholamin z moczem jest zwiększone u co najmniej 90% pacjentów w chwili rozpoznania. [Hay 2011]

Tabela 1. Objawy kliniczne a lokalizacja guza pierwotnego

Lokalizacja guza pierwotnego	Objawy kliniczne
Szyja	Wyczuwalny guz, objaw Hornera
Oczodół i gałka oczna	Wytrzeszcz gałki ocznej, guz okolicy nadoczołowej, obrzęk powiek, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, krwawienia do siatkówki, zez, krwiaki okularowe
Klatka piersiowa	Guzy górnej części klatki piersiowej: duszność, kaszel, stridor, ból w klatce piersiowej, zaburzenia połykania, obrzęk szyi (ucisk na naczynia). Guzy tylnej części klatki piersiowej najczęściej rozwijają się bezobjawowo
Jama brzuszna	Brak łaknienia, wymioty, pogarszający się stan odżywienia, ból brzucha, stwierdzany palpacyjnie guz (twardy, nieruchomy) z objawami ogólnymi lub bez nich
Miednica	Zaparcia, niepokój w czasie oddawania moczu, zastój moczu, masa guza wyczuwalna w badaniu <i>per rectum</i>
Okolica przykręgosłupowa	Zlokalizowany ból pleców, utykanie, osłabienie kończyn dolnych, zmniejszenie napięcia mięśniowego, zanik mięśni, osłabienie lub wzmoczenie odruchów, porażenie kończyn, skolioza, zaburzenie funkcji pęcherza moczowego i zwieracza odbytu

Źródło: Chybicka 2008

### Klasyfikacja

Stopień zaawansowania należy ocenić według dwóch systemów, Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w NBL (INRGSS, *International Neuroblastoma Risk Group Stage System*) i Międzynarodowej Klasyfikacji Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma (INSS *International Neuroblastoma Staging System*). Definicje stopni zaawansowania według INRGSS przedstawiono w Tabeli 2, wg INSS w Tabeli 3.

Tabela 2. System ustalenia stopnia zaawansowania zwojaka nerwowego współczulnego według Międzynarodowej Oceny Grup Ryzyka (INRGSS, *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)

Stopień zaawansowania wg INRGSS	Definicja
L1	Guz zlokalizowany, bez obecności IDRF. Guz musi być ograniczony do jednej okolicy ciała: szyi, klatki piersiowej, jamybrzuszej lub miednicy. Izolowane szerzenie się guza do kanału kręgowego nie zmienia stopnia zaawansowania, o ile nie spełnia kryteriów IDFR
L2	Guz zlokalizowany, z obecnością $\geq 1$ IDFR. Guz może szerzyć się do przyległej okolicy po tej samej stronie linii środkowej (np. lewostronny guz jamy brzusznej z lewostronnym guzem klatki piersiowej). Natomiast jeżeli guz występuje w przyległych regionach, ale po przeciwnej stronie linii środkowej, powinien być definiowany jako choroba rozsiana
M	Obecność zmian rozsianych (tzn. przerzutów, zmian bez ciągłości z guzem pierwotnym), z wyjątkiem zdefiniowanych jako stopień MS. Zajęcie odległych (nieregionalnych) węzłów chłonnych jest uznane jako przerzut, ale w przypadku guza zajmującego jamę brzuszną zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia bądź węzłów chłonnych miednicy lub pachwinowych jest traktowane jako choroba regionalna. Wodobrzusze i wysięk do opłucnej, nawet jeżeli obecne są w płynie komórki nowotworowe, nie są traktowane jako przerzuty, chyba że nie stanowią ciągłości z guzem pierwotnym
MS	Obecność przerzutów odległych u dzieci $< 18$ . miesiąca życia z przerzutami ograniczonymi do skóry, wątroby i/lub szpiku kostnego. W badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego komórki nowotworowe nie powinny stanowić $>10\%$ wszystkich komórek jednojądrzastych. W scyntygrafii z użyciem MIBG nie może być stwierdzony zwiększony wychwyt zarówno w kościach, jak i w szpiku kostnym. Guz pierwotny może być zdefiniowany jako L1 lub L2; nie ma wymogu dotyczącego nieprzekraczania linii środkowej

Pacjenci z wieloogniskową postacią NBL powinni być zakwalifikowani zgodnie z wymienionymi kryteriami dla największej zmiany.  
Uwagi do zmian szerzących się na więcej niż jeden region: jeżeli są zlokalizowane po tej samej stronie (np. lewa część jamybrzuszej i lewa część klatki piersiowej), to traktuje się to jako chorobę zlokalizowaną (ale zawsze L2, nie L1), a jeżeli są po przeciwnych stronach — jako przerzut.

IDRF (image defined risk factor) — czynnik ryzyka w badaniach obrazowych; MIBG metajodobenzylguanidyna

Źródło: PTOK 2011.

**Tabela 3. Międzynarodowy system klasyfikacji neuroblastoma (INSS, *International Neuroblastoma Staging System*)**

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
1	Guz zlokalizowany, całkowicie usunięty, z obecnością resztkowego guza w badaniu mikroskopowym lub bez niego; reprezentatywne, nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie guza w badaniu mikroskopowym bez cech <i>neuroblastoma</i> (węzły chłonne przylegające do guza pierwotnego i wraz z nim usunięte mogą być zajęte)
2A	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian
2B	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty, z mikroskopowo zajętymi węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego. Powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne
3	Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych lub bez ich zajęcia albo zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej bądź guz w linii środkowej
4	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby i/lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium 4S)
4S	Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów 1, 2A lub 2B) z rozsiewem do wątroby, skóry i/lub nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego, u dzieci < 1. rż.

Zródło: PTOK 2011.

## Leczenie i cele leczenia

### Leczenie noworodków i niemowląt

W przypadku bezobjawowego guza nadnercza, stwierdzonego prenatalnie lub u niemowlęcia do 90. dnia życia zaleca się postępowanie ograniczone do obserwacji uwzględniającej również kontrolne badania obrazowe i biochemiczne. W razie wystąpienia niepokojących objawów (np. wzrost objętości guza, wzrost stężenia katecholamin) należy guz usunąć. Jeżeli guz utrzymuje się po ukończeniu 2. roku życia, również rekomenduje się leczenie chirurgiczne.

Nieliczne guzy odrastają po chirurgicznym usunięciu, ale mogą być wtedy skutecznie leczone z zastosowaniem chemioterapii. W przypadkach nieoperacyjnego guza zaleca się chemioterapię i następnie wykonuje się resekcję guza, a potem ewentualnie kontynuuje się tę samą chemioterapię. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się po drugim cyklu.

### Leczenie dzieci powyżej 1. roku życia

W grupie niskiego oraz pośredniego ryzyka, jeżeli guz jest operacyjny i nie stwierdzono zaburzeń genetycznych, można po całkowitym usunięciu guza zakończyć leczenie, a chemioterapię wprowadzić w razie wznowy choroby.

W grupie pacjentów z guzem nieoperacyjnym lub grupie wysokiego ryzyka stosuje się protokoły łączące chemioterapię, radioterapię, leczenie chirurgiczne oraz procedurę przeszczepienia szpiku.

W leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego stosuje się standardową wielolekową chemioterapię, zabieg chirurgiczny, chemioterapię mieloablacyjną oraz autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie tzw. choroby resztkowej. [KRN]

Do grupy nerwiaków zarodkowych współczulnych o wysokim stopniu ryzyka kwalifikuje się dzieci > 1 r.ż. gdy występuje:

- rozsiana choroba (4. stopień INSS),
- stopień 2. lub 3. INSS z amplifikacją protoonkogenu N-Myc.

Zalecany protokół leczenia dzieci z nerwiakiem wysokiego ryzyka składa się z kilku etapów: krótko trwającej intensywnej chemioterapii indukcyjnej, pobrania macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej, próby całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapii mieloablacyjnej z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych SCT, a potem napromienianiu miejsca, w którym był zlokalizowany guz pierwotny, a następnie przeprowadzenia tzw. choroby resztkowej izotretynoiną (może być w połączeniu z immunoterapią). [Chybicka 2008]

## Rokowanie

Na rokowanie w przebiegu neuroblastomy wpływa wiele czynników. Za niekorzystne rokowniczo uważa się:

- zaawansowane stadium choroby (w stadium IV, w którym stwierdza się obecność przerzutów odległych, istnienie możliwość ich zaniku po chirurgicznej resekcji guza),
- wiek powyżej 2 roku życia,

- lokalizacja w obrębie jamy brzusznej,
- podwyższone stężenie we krwi ferrytyny, dehydrogenazy mleczanowej, neurospecyficznej enolazy,
- nieprawidłowości genetyczne (ekspresja i amplifikacja genu n-myc, delecja krótkiego ramienia chromosomu 1., nieprawidłowości w obrębie chromosomu 17).

Dzięki wdrożeniu odpowiedniego leczenia neuroblastomy, wskaźnik 5-letniego przeżycia u dzieci poniżej 1 roku życia wynosi ok. 90%, a u dzieci powyżej 1 roku życia ok. 65%. Dzieci po zakończonej terapii winny pozostać pod stałą kontrolą specjalistyczną, w celu wykrycia ewentualnych powikłań leczenia, które mogą ujawnić się nawet po wielu latach.

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [Zlecenie MZ, ChPL Mozobil]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mozobil 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 5909990728473
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: L03AX16, Inne leki immunostymulujące;
Substancja czynna	Pleryksafor
Wnioskowane wskazanie	neuroblastoma (ICD-10: C74.1)
Dawkowanie	dobowa dawka pleryksaforu wynosi 0,24 mg/kg mc.
Droga podania	Produkt podaje się w wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu w prowadzającym G-CSF.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pleryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokując 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 przejścia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

[Źródło: ChPL Mozobil, zlecenie MZ]

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Mozobil]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2009 r. (data ostatniego przedłużenia: 11 kwietnia 2014 r.) Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu: EU/1/09/537/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</li> <li>• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.)</li> </ul>

[Źródło: ChPL Mozobil]

Wskazania rejestracyjne dla leku Mozobil nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. neuroblastoma (ICD-10: C74.1).



## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Tabela 6. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	x	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-	x	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-	-

Według opinii Pana Prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka, „dzięki tej terapii możliwe jest przeprowadzenie transplantacji komórek macierzystych, a to stwarza szansę na dalsze życie dziecka”. Wnioskowana technologia „zdecydowanie poprawia jakość życia i umożliwia zdecydowanie dłuższą przeżywalność chorych”. Natomiast Pan Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, podkreśla, iż „neuroblastoma jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta”.

Tabela 7. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
Przedwczesny zgon	-	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-	-	-
Niezdolność do pracy	-	-	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	-	-	-
Obniżenie jakości życia	-	-	-

Zgodnie z opinią pana Prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka, „wnioskowana technologia jest terapią ratującą życie”. Również Pan Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński i Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk, podkreślają, iż neuroblastoma jest chorobą nowotworową, która nieleczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach



**Jakość życia pacjentów przed leczeniem****Tabela 8. Jakość życia pacjentów przed leczeniem**

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
Zdolność poruszania się	-	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak możliwości chodzenia
Samoopieka	-	Jakieś problemy z samoopieką	Brak możliwości mycia lub ubierania się
Zwykłe czynności	-	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	-	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	-	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

**Jakość życia pacjentów po leczeniu****Tabela 9. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
Zdolność poruszania się	-	Jakieś problemy z chodzeniem	-
Samoopieka	-	Jakieś problemy z samoopieką	-
Zwykłe czynności	-	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	-
Ból / dyskomfort	-	Umiarkowany ból lub dyskomfort	-
Niepokój / przygnębienie	-	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	-

**6. Skuteczność kliniczna i praktyczna****6.1. Opis metodyki**

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: neuroblastoma wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.01.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z neuroblastomą	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Mozobil, (pleryksafor)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	dowolny	<ul style="list-style-type: none"> <li>prace pogładowe;</li> <li>badania z liczbą pacjentów &lt;2;</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia;</li> </ul>

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki).</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało 3 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, przy uwzględnieniu podanych powyżej kryteriów selekcji, do analizy głównej dotyczącej pacjentów z neuroblastomą włączono:

- 3 badania retrospektywne: Bitan 2016, Modak 2012, Patel 2015;
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne: Son 2013;
- 1 badanie opis serii przypadków: Vetteranta 2011.

Dodatkowo, na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)\* odnaleziono informację, iż przeprowadzone zostało badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w mobilizacji komórek pleryksaforu + standardowa terapia vs standardowa terapia u onkologicznych pacjentów pediatrycznych (w tym z neuroblastomą), zakończone w maju 2017 roku. Wyniki badania nie zostały opublikowane. Sponsorem badania była firma „Genzyme, a Sanofi Company”.

\*A Combined Study in Pediatric Cancer Patients for Dose Ranging and Efficacy/Safety of Plerixafor Plus Standard Regimens for Mobilization Versus Standard Regimens Alone

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01288573?term=plerixafor&cond=neuroblastoma&rank=1> [dostęp: 22.01.2019r.]

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Bitan 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów pediatrycznych wymagających przeszczepu tandemowego. <b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne <b>Interwencja:</b> pleryksafor w połączeniu z GCSF. GCSF 10 µg / kg X 1 / dzień podskórnie cztery dni przed i w dniu planowanej procedury. Pleryksafor 0,24 mg / kg podawano podskórnie 10-14 godzin przed leukoferezą.	<b>Kryteria włączenia:</b> Dzieci w wieku (4,9 -15,5 roku, mediana 8,75) z guzami litymi, wymagające autologicznego HCT, u których uprzednie procedury izolacji komórek macierzystych były nieefektywne. <b>Kryteria wyłączenia:</b> Brak <b>Liczba pacjentów:</b> 7 pacjentów pediatrycznych leczonych od kwietnia 2010 r. do kwietnia 2015 r. w Klinice Pediatrii /Hematologii / Onkologii i Przeszczepu Zp ku Kostnego w Tel Aviv Sourasky Medical Center. Dwóch z 7 pacjentów miało zdiagnozowaną neuroblastomę.	Mobilizacja komórek CD34 + HSC: <ul style="list-style-type: none"> <li>8 X 10<sup>6</sup> komórek CD34 + / kg dla pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym</li> <li>5 X 10<sup>6</sup> komórek CD34 + / kg dla pacjentów z chłoniakiem Burkita</li> <li>3 X 10<sup>6</sup> komórek CD34 + / kg dla jednego przeszczepu u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym (neuroblastomą)</li> </ul>
<b>Patel 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako podstawowej metody mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów z neuroblastomą <b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne. <b>Interwencja:</b> pleryksafor w połączeniu z GCSF	<b>Kryteria włączenia:</b> Onkologiczni pacjenci pediatryczni intensywnie uprzednio leczeni <b>Kryteria wyłączenia:</b> Brak <b>Liczba pacjentów:</b> 5 pacjentów (3 pacjentów z neuroblastomą) w wieku od 18 miesięcy do 6 lat	Mobilizacja komórek CD34 + w ilości 6 X 10 <sup>6</sup>
<b>Son 2013</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji PBSC	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci pediatryczni z neuroblastomą w wysokiego ryzyka, u których uprzednie procedury izolacji komórek macierzystych były nieefektywne	Mobilizacja komórek CD34 + w ilości 10 X 10 <sup>6</sup>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	u pacjentów z neuroblastomą w wysokiego ryzyka <b>Rodzaj badania:</b> prospektywne. <b>Interwencja:</b> pleryksafor w połączeniu z GCSF. GCSF 5 µg / kg/ dzień, pleryksafor 0,24 mg / kg/dzień	<b>Kryteria włączenia:</b> Brak <b>Liczba pacjentów:</b> 6 pacjentów w wieku od 26 do 58 miesięcy	
<b>Modak 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji PBSC u pacjentów z neuroblastomą w wysokiego ryzyka <b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne. <b>Interwencja:</b> pleryksafor w połączeniu z GCSF. GCSF 15 mg / kg przez 4 dni przed i w dniach planowanych procedur. Pleryksafor 0,24 mg / kg podawano podskórnie 11-14 godzin przed leukoferezą, a następnie w każdym kolejnym dniu leukoferezy.	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z 4 stadium neuroblastomy w wysokiego ryzyka, u których uprzednie procedury izolacji komórek macierzystych były nieefektywne. <b>Kryteria wyłączenia:</b> Brak <b>Liczba pacjentów:</b> 7 pacjentów z 4 stadium neuroblastomy w wysokiego ryzyka (mediana w wieku 6, zakres 2-25).	Mobilizacja komórek CD34 + w ilości $2 \times 10^6$
<b>Vettenranta 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji PBSC oraz re-mobilizacji u pacjentów z neuroblastomą <b>Rodzaj badania:</b> opis przypadków. <b>Interwencja:</b> pleryksafor 0,24 mg / kg w połączeniu z GCSF i cyklofosfamidem (3 lub 4 g/m <sup>2</sup> )	<b>Kryteria włączenia:</b> Brak <b>Kryteria wyłączenia:</b> Brak <b>Liczba pacjentów:</b> 4 pacjentów, w tym 2 z neuroblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem jako terapię dodatkową i 4 pacjentów (w tym 2 z neuroblastomą) w wymagających re-mobilizacji komórek	Mobilizacja bądź re-mobilizacja komórek CD34 +

PBSC-(peripheral blood stem-cell) komórki macierzyste krwi obwodowej, HCT- przeszczepienie komórek krwiotwórczych, GCSF- czynnik wzrostu kolonii granulocytów

## 6.2.2. Ocena jakości badań

### Ograniczenia jakości badań:

- Pod względem metodologicznym włączone do analizy badania charakteryzowały się niską jakością (badania retrospektywne, obserwacyjne, opis serii przypadków).
- Badania były przeprowadzone na małej liczbie pacjentów (od 2 do 7 pacjentów) z neuroblastomą w różnym stadium.
- Przed zastosowaniem terapii pleryksaforem w połączeniu z GCSF, pacjenci stosowali różne preparaty w celu mobilizacji komórek.
- W części publikacji jedynie zdawkowo wspomniano na temat bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
- W części badań brak informacji na temat dawki pleryksaforu zastosowanej u pacjentów.
- Każde z badań miało na celu wyizolowanie innej ilości komórek CD34 +.
- W badaniach procedura zastosowania pleryksaforu miała na celu zarówno użycie preparatu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji komórek, jak i podstawowej metody mobilizacji komórek.

## 6.3 Wyniki

### 6.3.1. Badania pierwotne

#### 6.3.1.1. Analiza skuteczności

##### Bitan 2016

###### Skuteczność

W publikacji uwzględniono 7 pacjentów, z czego tylko dwóch pacjentów miało zdiagnozowaną neuroblastomę z przerzutami. Pierwszy z pacjentów (chłopiec, 5,5 lat) otrzymał 18 kursów chemioterapii, drugi z pacjentów (chłopiec 8,2 lata) otrzymał 6 kursów chemioterapii.

Mediana ilości komórek z krwi obwodowej CD34+ komórek /  $\mu\text{L}$  dla wszystkich pacjentów po zastosowaniu GCSF wynosiła 2,028 komórek /  $\mu\text{L}$  (zakres 0,01-33,396). Natomiast w przypadku zastosowania metody z użyciem GCSF w połączeniu z pleryksaforem mediana znacznie wzrosła i wynosiła 35,865 (zakres 22,032-81,136 komórek /  $\mu\text{L}$ ). U pierwszego pacjenta udało się wyizolować  $9,58 \times 10^6$ , a u drugiego  $2,3 \times 10^6$  komórek. Izolacja komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSC) przy użyciu GCSF w połączeniu z pleryksaforem była skuteczna u wszystkich pacjentów, mediana 6,2 (zakres 2,3-9,58)  $\times 10^6$  komórek CD34 + / kg na pacjenta. U wszystkich pacjentów, za wyjątkiem jednego, wyizolowano wystarczającą docelową liczbę komórek macierzystych CD34 + już po zastosowaniu jednej dawki pleryksaforu. Wszyscy pacjenci otrzymali mieloablacyjną chemioterapię dostosowaną do swojej choroby, a następnie wlew wyizolowanych komórek CD34 + wyizolowanych po zastosowaniu GCSF i pleryksaforu. Regeneracja liczby płytek krwi i neutrofilii po zabiegu została udokumentowana u wszystkich pacjentów.

###### Wnioski

Metoda izolacji komórek macierzystych przy użyciu GCSF w połączeniu z pleryksaforem jest skuteczna i bezpieczna u dzieci, nawet w przypadkach, gdy istnieje zapotrzebowanie na dużą liczbę komórek CD34 +, takich jak neuroblastoma wysokiego ryzyka czy rdzeniak zarodkowy. Niezbędne są randomizowane badania, aby potwierdzić i zweryfikować uzyskane wyniki ze względu na stosunkowo małą liczbę pacjentów pediatrycznych, u których zastosowaną powyższą metodę izolacji.

##### Modak 2012

###### Skuteczność

Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej > 5 cykli chemioterapii wysokodawkowej z powodu zdiagnozowanej neuroblastomy (NB) wysokiego ryzyka. Spośród siedmiu pacjentów, sześciu otrzymało radioterapię jamy brzusznej do miejsca guza pierwotnego; dwie osoby przeszły wcześniej leczenie mieloablacyjne i przeszczepienie komórek macierzystych. U wszystkich pacjentów wcześniejsze próby pozyskania odpowiedniej liczby komórek PBSC różnymi metodami (GCSF lub GMCSF + GCSF lub chemioterapia + GCSF) zakończyły się niepowodzeniem.

Po zastosowaniu GCSF w połączeniu z pleryksaforem próby wyizolowania odpowiedniej liczby komórek PBSC zakończyły się powodzeniem u 5/7 (71%) pacjentów z medianą liczby  $7,4 \times 10^6$  (zakres  $3,4 \times 10^6$ - $9,2 \times 10^6$ ) komórek CD34+ komórek/kg. Zastosowana procedura wymagała codziennej leukaferazy (mediana 3, zakres 3-4) na dzień na pacjenta. Choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease, MRD) nie została wykryta w zebranych komórkach u 6/7 zbadanych pacjentów, pomimo obecności choroby w kościach / szpiku kostnym u 5/7 pacjentów. Trzech pacjentów miało cztery infuzje PBSC po podaniu pleryksaforu po leczeniu mieloablacyjnym z medianą dawki PBSC wynoszącą 2 (zakres 1,7-2,8)  $\times 10^6$  komórek CD34+ / kg. Jeden pacjent otrzymał infuzje PBSC po dwóch schematach mieloablacji. Rekonstytucję hematopoetyczną uzyskano u wszystkich trzech pacjentów otrzymujących komórki macierzyste wyizolowane z użyciem pleryksaforu po terapii mieloablacyjnej.

###### Wnioski

Połączenie pleryksaforu i GCSF jest bezpieczną i skuteczną opcją wykorzystywaną do mobilizacji autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej u dzieci z NB wysokiego ryzyka, u których zawiodły metody z użyciem konwencjonalnie stosowanych preparatów. Jednak brak badań w populacji pediatrycznej i wysokie koszty pleryksaforu wymagają przeprowadzenia dalszych badań, zanim preparat zacznie być stosowany na większą skalę.

##### Patel 2015

###### Skuteczność

U czterech z pięciu pacjentów, w tym u wszystkich pacjentów z neuroblastomą, wyizolowano zamierzoną liczbę komórek macierzystych ( $6 \times 10^6$ ). U około 60% pacjentów osiągnięto zamierzony cel już po jednym podaniu

pleryksaforu. Jeden z pacjentów wymagał pełnych 3 dni mobilizacji, aby uzyskać wymaganą liczbę komórek. Dwaj pacjenci wymagali leczenia wspomagającego płytkami krwi podczas procedury, prawdopodobnie w wyniku osłabienia funkcji szpiku kostnego spowodowanego wcześniej otrzymanymi licznymi liniami chemioterapii.

Po transplantacji, dwóch pacjentów przystąpiło do immunoterapii. Pacjent nr 4 pozostaje w remisji przez 8 miesięcy od zakończeniu leczenia. Uzyskane wyniki wykazały, że hematopoetyczne komórki macierzyste zachowują swoją żywotność, gdy są odpowiednio mobilizowane i przechowywane. Żywotność komórek została potwierdzona w testach przeprowadzonych w laboratoriach NHSBT, gdzie komórki macierzyste były zamrażane przed ponownym wlewem. Komórki macierzyste pacjenta nr 4, który nie wymagał przeszczepu, są przechowywane, aby w przyszłości, jeśli zajdzie taka konieczność, wykorzystać je.

#### Wnioski

Pteryksafor w połączeniu z GCSF jest bezpiecznym i skutecznym preparatem w mobilizacji komórek macierzystych. Pomimo tego, iż użycie pleryksaforu jest kosztowne, jego stosowanie powinno być rozważone już w pierwszej linii izolacji komórek w przypadku pacjentów pediatrycznych, którzy byli intensywnie leczeni i uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź, a u których autologiczny przeszczep stanowi następną etap terapii. Wykorzystując pleryksafor w połączeniu z GCSF można zmniejszyć ilość nieudanych izolacji komórek macierzystych, zminimalizować czas utracony w związku z koniecznością podejmowania kolejnych izolacji i zmaksymalizować potencjalny wynik przeżycia, z dodatkową korzyścią obniżenia kosztów związanych z potrzebą przeprowadzenia ponownych izolacji. Dodatkowo użycie pleryksaforu w połączeniu z GCSF redukuje koszty zakładania cewników i minimalizuje traumę u dzieci poddawanych zabiegom, zapewniając optymalną opiekę.

**Tabela 12. Podsumowanie wyników badań po zastosowaniu pleryksaforu i GCSF [Patel 2015]\***

Patient	1	2	3	4	5
Date of harvest	18.12.13	21.01.14	08.04.14	02.04.14	20.05.14
CD34 count D1 (cells/ml)	180	26	22	160	110
Haemoglobin D1	123	83	97	134	112
White blood cell count D1	62.5	12.9	6.9	33.2	45.6
Neutrophil count D1	56.3	9.8	3.9	24.9	26.9
Platelet count D1	243	151	75	230	257
Harvest D1 ( $\times 10^6$ )	$10.7 \times 10^6$	$1.9 \times 10^6$	$1.21 \times 10^6$	$7.26 \times 10^6$	$6.52 \times 10^6$
CD34 count D2 (cells/ml)	NA	30	36	NA	NA
Haemoglobin D2	NA	89	104	NA	NA
White blood cell count D2	NA	16.4	16.5	NA	NA
Neutrophils D2	NA	12.5	13.7	NA	NA
Platelets D2	NA	182 (transfused post D2 harvest)	152 (transfused post D2 harvest)	NA	NA
Harvest D2 ( $\times 10^6$ )	NA	$2.59 \times 10^6$	$1.93 \times 10^6$	NA	NA
CD34 count D3 (cells/ml)	NA	44	31	NA	NA
Haemoglobin D3	NA	92	106	NA	NA
White blood cell count D3	NA	20.9	16.5	NA	NA
Neutrophils D3	NA	18.4	14.5	NA	NA
Platelets D3	NA	76 (transfused post D3 harvest)	73	NA	NA
Harvest D3 ( $\times 10^6$ )	NA	$3.51 \times 10^6$	$2.01 \times 10^6$	NA	NA
Total no. of stem cells harvested	$10.7 \times 10^6$	$8 \times 10^6$	$5.15 \times 10^6$	$7.26 \times 10^6$	$6.52 \times 10^6$
First transplant conditioning	Busulfan/Melphalan	MIBG Irinotecan/Vincristine	Carboplatin/ Thiotepa	No transplant to date	Melphalan/ Etoposide
Date of first transplant	02.01.14	02.03.14	21.05.14	NA	08.06.14
Time to engraftment post first transplant	11 days	7 days	40 days	NA	23 days
Second transplant conditioning	NA	MIBG Irinotecan Vincristine	Dose reduced Thiotepa alone	NA	NA
Date of second transplant	NA	18.05.14	22.08.14	NA	NA
Time to engraftment post second transplant	NA	39 days	17 days	NA	NA
Third transplant conditioning	NA	Busulfan/Melphalan	NA	NA	NA
Date of third transplant	NA	20.07.14	NA	NA	NA
Time to engraftment post third transplant	NA	45 days	NA	NA	NA

\*Pacjenci z neuroblastomą zostali oznaczeni numerem 1, 2 i 4.



## Son 2013

### Skuteczność

Mediana wyizolowanych komórek CD34+/kg wnosila  $7,6 \times 10^6$  (zakres, 0,3-35,3) w przeciągu 3 dni (mediana) leukaferazy (zakres 3-10 dni). Brak było różnic pomiędzy wynikami dotyczącymi parametrów hematologicznych na początku każdego cyklu chemioterapii oraz w dniu izolacji komórek pomiędzy pierwszą próbą izolacji z użyciem G-CSF, a drugą próbą izolacji z użyciem G-CSF+pleryksafor. Liczba białych krwinek w krwi obwodowej (PB) wzrosła szybciej podczas drugiej próby izolacji niż podczas pierwszej próby. Liczba komórek CD34+ w PB, ilość komórek CD34+ zbieranych każdego dnia, łączna ilość komórek CD34+ zebranych podczas pierwszych 3 dni izolacji oraz całkowita liczba komórek CD34+ była wyższa w drugiej próbie izolacji (G-CSF+pleryksafor) niż w pierwszej (G-CSF), jednakże różnice nie były statystycznie istotne. Podczas gdy całkowita ilość komórek CD34+ zebranych w drugiej próbie izolacji była wyższa u czterech z sześciu pacjentów, u pozostałych dwóch pacjentów była niższa. Transkrypty mRNA hydroksylazy tyrozynowej nie zostały wykryte w PBSC podczas pierwszej i drugiej próby izolacji u żadnego z sześciu pacjentów.

### Wnioski

Pleryksafor w połączeniu z G-CSF może stanowić kolejną opcję skutecznej mobilizacji i pobierania komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów, u których zawiodły inne metody, jednakże nie zawsze kończy się sukcesem. Uzyskane wyniki sugerują, że pleryksafor należy stosować ostrożnie u małych dzieci. Jednak liczba pacjentów w przedstawionym badaniu była bardzo mała, dlatego potrzebne są dalsze badania z udziałem większej grupy pacjentów, aby potwierdzić uzyskane wyniki.

## Vettenranta 2011

### Skuteczność

W publikacji opisano przypadki 4 pacjentów, w tym 2 z neuroblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem, jako terapię dodaną i 4 pacjentów (w tym 2 z neuroblastomą) wymagających re-mobilizacji komórek.

### Pleryksafor jako terapia dodatkowa

Pierwszy pacjent to 5-letnia dziewczynka ze stadium II neuroblastomy leczona przed zastosowaniem pleryksaforu w celu mobilizacji komórek winkrystyną plus daktynomycyna (2 cykle) i winkrystyną plus daktynomycyna plus cyklofosfamid (1 cykl). Pleryksafor był stosowany jako terapia dodatkowa do cyklofosfamidu ( $4 \text{ g/m}^2$ ) i G-CSF ( $10 \text{ µg/kg}$ ). Pacjentka otrzymała następnie terapię wysokimi dawkami zawierającą karboplatynę, tiotepę i etopozyd. Druga pacjentka to 2-miesięczną dziewczynka z neuroblastomą w IV stadium leczona przed procedurą mobilizacji w ramach European Infant NBL Study 1999. U pacjentki nastąpił nawrót choroby zanim zastosowano terapię wysokodawkową.

**Tabela 13. Pleryksafor jako terapia dodatkowa (dodana) [Vettenranta 2011]**

Pt No.	Plerixafor (mg/kg)	WBC post 1st dose of Plerixafor (fold)	CD34 <sup>+</sup> cell count prior to Plerixafor	Yield of CD34 <sup>+</sup> cells	WBC post 2nd dose of Plerixafor (fold)	CD34 <sup>+</sup> cell count following Plerixafor	Number of aphereses	Total yield of CD34 <sup>+</sup> cells	Time to CD34 peak (days)
1	0.24	4.6	$18 \times 10^6/\text{L}$	$15 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	NA	$149 \times 10^6/\text{L}$	1	$18.8 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	11
2	0.24	10	$0 \times 10^6/\text{L}$	0	4.0	$1.4 \times 10^6/\text{L}$	2	$0.1 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	12
3	0.24	43	$0 \times 10^6/\text{L}$	$0.1 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	1.4	$0.01 \times 10^6/\text{L}$	2	$0.1 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	10
4	0.22	1.2	$73 \times 10^6/\text{L}$	$2.8 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	NA	$73 \times 10^6/\text{L}$	1	$2.8 \times 10\text{E}6/\text{kg}$	5

Pacjenci z neuroblastomą zostali oznaczeni numerem 2 i 4.

### Pleryksafor użyty w celu re-mobilizacji komórek

Pierwsza pacjentka to 4-letnia dziewczynka z neuroblastomą w stadium IV leczona przed procedurą re-mobilizacji siedmioma kursami chemioterapii zawierającymi winkrystynę, karboplatynę, etopozyd, cisplatynę i cyklofosfamid plus promieniowanie miejscowe (21 Gy). Podczas pierwszej próby mobilizacja komórek wyizolowano  $1,9 \times 10^6/\text{kg}$  komórek CD34+, izolacja została przeprowadzona przy użyciu cyklofosfamidu  $3 \text{ g/m}^2$  i G-CSF. Ostatecznie pacjentka otrzymała terapię wysokimi dawkami leku melfalan (BuMel), ale nastąpił nawrót choroby i pacjentkę objęto opieką paliatywną.

Kolejnym pacjentem był 3-letni chłopiec z neuroblastomą w IV stadium, u którego zastosowano 5 kursów chemioterapii zawierających cisplatynę, doksorubicynę, etopozyd i cyklofosfamid, a następnie zastosowano procedurę mobilizacji komórek cyklofosfamidem ( $2 \text{ g/m}^2$ ) i G-CSF. Podczas pierwszej mobilizacji wyizolowano

$6,7 \times 10^6$  / kg komórek CD34+. Następnie pacjent otrzymał dwa kursy chemioterapii wysokodawkowej (BuMeI). Re-mobilizacja skutkowała wyizolowaniem komórek w ilości  $7,9 \times 10^6$  / kg.

Czas od rozpoczęcia re-mobilizacji do pierwszej dawki pleryksaforu dla wszystkich pacjentów wynosił od 4 do 16 dni. Tylko jeden z pacjentów otrzymał trzy dawki pleryksaforu i przeszedł trzy aferezy. Bez względu na liczbę neutrofilów (ANC) ponad  $500 \times 10^6$  / L została osiągnięta po 9-27 dniach. Aferezy zostały wykonane po otrzymaniu ostatniej dawki preparatu pleryksafor.

**Tabela 14. Pleryksafor użyty w celu re-mobilizacji komórek**

Pt No.	Plerixafor (mg/kg)	WBC post 1st dose (fold)	CD34 <sup>+</sup> cell count prior to Plerixafor	Yield of CD34 <sup>+</sup> cells	WBC post 2nd dose (fold)	CD34 <sup>+</sup> cell count following Plerixafor	Number of aphereses	Total yield of CD34 <sup>+</sup> cells	Time to CD34 peak (days)
5	0.24	3	$1.0 \times 10^6/L$	No apheresis	1.9	$23.4 \times 10^6/L$	3	$4.3 \times 10^6/kg$	9
6	0.24	1.2	$142.9 \times 10^6/L$	$3.0 \times 10^6/kg$	0.9	$129.4 \times 10^6/L$	2	$8.3 \times 10^6/kg$	4
7	0.24	2.2	Not measured	$2.6 \times 10^6/kg$	NA	$54 \times 10^6/L$	1	$2.6 \times 10^6/kg$	6
8	0.24	1.1	$53 \times 10^6/L$	$3.2 \times 10^6/kg$	1.3	$70 \times 10^6/L$	2	$7.9 \times 10^6/kg$	5

Pacjenci z neuroblastomą to pacjenci nr 5 i 8.

### Wnioski

Autorzy wnioskują, że nie u wszystkich dzieci można zwiększyć wydajność izolacji komórek CD34+ stosując pleryksafor. Jednak w przypadku re-mobilizacji użycie pleryksaforu jako jedynego preparatu mobilizującego komórki skutkowało wyizolowaniem wystarczającej (akceptowalnej) ilości ( $> 2 \times 10^6$  / kg) komórek CD34+ w większości przypadków. Nie stwierdzono znaczących zdarzeń niepożądanych spowodowanych przeszczepem komórek u pacjentów.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### Profil bezpieczeństwa na podstawie badań

#### **Bitan 2016**

Podanie preparatu pleryksafor nie było związane z żadnymi ostrymi działaniami niepożądanymi, takimi jak biegunka, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, bóle głowy, reakcje nadwrażliwości, ból mięśni, zawroty głowy, bóle stawów, duszność, niedokrwistość, niedociśnienie, zatorowość płucna, lęk, koszmary senne, zaburzenia równowagi, nyktofobia, halucynacje wzrokowe, bóle brzucha lub pęknięcie śledziony. Procedury leukoferezy przebiegały bez powikłań z jedynie łagodnymi i akceptowalnymi efektami ubocznymi hipokalcemii i łagodnym spadkiem ciśnienia krwi, które były łatwo leczone. Takie efekty uboczne są widoczne również podczas regularnej leukoferezy bez użycia pleryksaforu.

#### **Modak 2012**

Nie wystąpiły żadne ostre działania niepożądane podczas podawania pleryksaforu.

#### **Patel 2015**

Podawanie pleryksaforu było bardzo dobrze tolerowane przez wszystkie dzieci. Nie zaobserwowano działań niepożądanych, również u dzieci wymagających wielokrotnego podawania i izolacji komórek. Jeden pacjent cierpiał na drżenie ręki związane z hipokalcemią z powodu procedury aferezy, podczas gdy inny wymagał suplementacji fosforem i potasem. Ze względu na wiek pacjentów, tolerancja codziennych zastrzyków podskórnych, zamiast podania preparatu za pomocą insuflonu®, była potencjalnym problemem; jednak wszystkie dzieci zastosowały się do zalecanej procedury. Podawanie GCSF nie powodowało efektów ubocznych związanych z toksycznością produktu, takich jak letarg, zmęczenie lub ból kości, wymagających zastosowania leków przeciwbólowych, pomimo tego, że u dwóch pacjentów osiągnięto liczbę białych krwinek  $50 \times 10^6$  lub więcej.

#### **Son 2013**

Podczas pierwszej próby izolacji komórek (GCSF) nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych u pacjentów, natomiast podczas drugiej próby (GCSF+pleryksafor) u czterech pacjentów wystąpiły koszmary nocne, nyktofobia i halucynacje wzrokowe. Żaden z pacjentów nie zażywał innych leków, które mogłyby wywoływać zaburzenia psychiczne. Zaburzenia psychiczne rozwinęły się w 3 dniu pobrania (po 3 dawkach pleryksaforu) u trzech pacjentów i w 4 dniu pobrania (po 4 dawkach pleryksaforu) u jednego pacjenta. Objawy u pacjentów, którzy otrzymywali dłużej pleryksafor nie były ani cięższe, ani bardziej długotrwałe. Zaburzenia psychiczne

stopniowo zanikały wraz z upływem czasu. U trzech pacjentów zniknęły w ciągu tygodnia od zakończenia pobierania PBSC; jednak u jednego pacjenta halucynacje wzrokowe utrzymywały się przez około miesiąc.

### Vettenranta 2011

Nie stwierdzono żadnych zauważalnych skutków ubocznych podczas stosowania pleryksaforu. Żaden z produktów aferezy nie analizowano pod kątem możliwego zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mozobil.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane wymienione w ChPL Mozobil. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: nudności, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

**Tabela 15. Działania niepożądane wymienione w ChPL Mozobil**

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Splenomegalia, pęknięcie śledziony**
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne*, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
	Niezbyt często	Nietypowe sny, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności
	Często	Wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, bębnica, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierne wydzielanie potu, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle kostno-mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Przewlekłe zmęczenie, złe samopoczucie

\*Przedstawiona częstość występowania reakcji alergicznych została wyznaczona na podstawie działań niepożądanych, które wystąpiły podczas badań onkologicznych (obejmujących 679 pacjentów). Działania obejmowały co najmniej jedno z następujących: pokrzywka (n=2), obrzęk okolicy twarzy (n=2), duszność (n=1) lub niedotlenienie (n=1). Działania miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i występowały w ciągu około 30 min. od podania produktu leczniczego Mozobil.

\*\* Dane po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### EMA, FDA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących Mozobilu (pleryksafor).

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Mozobil. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Dodatkowo zgodnie z ChPL Mozobil: „Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Mozobil u dzieci w wieku poniżej 18 lat.”



## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r. produkt leczniczy Mozobil (pleryksafor) jest refundowany w ramach katalogu C (Leki stosowane w ramach chemioterapii) – załącznik C.71, we wskazaniu:

Jednorazowa mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych w skojarzeniu z G-CSF u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku gdy:

- 1) aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, tj. pacjent otrzymał 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 komórek CD34+ we krwi obwodowej wynosi mniej niż  $10/\mu\text{l}$  w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF lub
- 2) wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem, tj. w przypadku uzyskania plonu komórek CD34+:
  - a) mniej niż  $2,0 \times 10^6$  komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem lub
  - b) mniej niż  $4,0 \times 10^6$  komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym, przy wykorzystaniu do 4 dawek pleryksaforu, we wskazaniach zakwalifikowanych przedstawionych w Obwieszczeniu.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 1 fiol. po 1,2 ml wg Obwieszczenia MZ wynosi 26 399,52 PLN. Jest to jedyna refundowana wielkość opakowania.

Wg Komunikatu DGL z 5 grudnia 2018r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - wrzesień 2018 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację pleryksaforu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania produktu leczniczego Mozobil wyniósł 26 399.52 PLN. Tym samym koszt preparatu Mozobil wyznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ oraz Komunikatu DGL jest jednakowy.

Uzasadnienie braku wyboru komparatora przedstawiono rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Przedstawiony w Zleceniu MZ koszt wnioskowanej terapii dotyczy 1 fiołki leku oraz 1 cyklu leczenia. Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość netto 1 fiołki to [REDAKTOWANE]. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Mozobil (pleryksafor); w omawianym wskazaniu lek nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono wyłącznie koszty leku, przy założeniu, iż jednorazowo pacjent wykorzysta jedną fiołkę leku (zgodnie ze Zleceniem MZ). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Dane kosztowe technologii wnioskowanej**

Parametr	Mozobil	
Substancja czynna	pleryksafor	
Założenia	Jednorazowo pacjent wykorzystuje jedną fiołkę leku	
Źródło	Zlecenie MZ* (w artosć netto)	Obwieszczenie MZ / Komunikat DGL** (cena hurtowa brutto)
Oszacowany koszt 1 cyklu [PLN]	[REDAKTOWANE]	26 399,52

\*\*koszt preparatu Mozobil wyznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ oraz Komunikatu DGL jest jednakowy.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Założono, iż jednorazowo i w ciągu roku pacjent wykorzysta jedną fiolkę leku (zgodnie ze Zleceniem MZ). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) populacja docelowa mogłaby liczyć ok. kilkunastu dzieci rocznie (przyjęto wartość 20 pacjentów), natomiast wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) mogłaby liczyć poniżej 10/rok – „pojedyncze przypadki w skali roku, jednak podobne wskazania mogą istnieć u pacjentów pediatrycznych z innymi chorobami, u których konieczne jest wykonanie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych”. Dodatkowo, ekspert kliniczny – prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk (Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie) wskazał, że u ok. 10-15 pacjentów rocznie wykazuje niedostateczną mobilizację i byłaby kwalifikowana do leczenia pleryksaforem.

Tabela 17. Wpływ na wydatki płatnika publicznego – wyniki (w skali roku)

Parametr	Wartość	
	Zlecenie MZ (wartość netto)	Obwieszczenie MZ / Komunikat DGL* (cena hurtowa brutto)
Oszacowany koszt 1 cyklu [PLN]	██████████	26 399,52
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 10** [tys. PLN]	██████████	264,0
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 20^ [tys. PLN]	██████████	528,0

\*koszt preparatu Mozobil w yznaczonej na podstawie Obwieszczenia MZ oraz Komunikatu DGL jest jednakowy;

\*\*Opinia eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego;

^Na podstawie opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia pleryksaforem wyniesie (w skali roku):

- ██████████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- 264,0 tys. PLN do 528,0 tys. PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji: pleryksafor i jednostki chorobowej: neuroblastoma).

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.01.2019 r. Dokonano także aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas opracowania dot. zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD10: 47.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych (zlecenie 42/2018 w BIP AOTMiT). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK (Polska)	<p>PTOK 2011.</p> <p>Wytyczne dotyczą leczenia nerwiaka zarodkowego w spółczulnego. Dzieci powyżej 1. roku życia.</p> <p>Grupa w wysokiego ryzyka:</p> <p>Do grupy NBL o wysokim stopniu ryzyka kwalifikuje się dzieci powyżej 1. roku życia w chwili rozpoznania, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozsiały proces chorobowy (stopień 4. według INSS, 40–50% w wszystkich pacjentów); lub</li> <li>• 2. lub 3. według INSS z amplifikacją genu N-Myc (ok. 3% w wszystkich NBL).</li> </ul> <p>Obecnie zalecany w Europie protokół leczenia dzieci z NBL w wysokiego ryzyka polega na krótko trwającej CTH indukcyjnej o dużej intensywności dawki w krótkim czasie, pobraniu macierzystych komórek krwi iotwórczych z krwi obwodowej (PBSC, peripheral blood stem cell), próbie całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapii mieloablacyjnej z następnym przetoczeniem komórek krwi iotwórczych, a następnie RTH miejsca, w którym był umiejscowiony guz pierwotny, po czym przeprowadzeniu tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynoiną [pochodna witaminy A, kwas all-trans-retinowego (13-cis-RA, 13-cis-retinoic acid)] w połączeniu tyko z przeciwciałami anti-GD2 (ch14.18/CHO) lub również z interleukiną 2 (IL-2).</p>
	<p>PTOK 2013.</p> <p>Wytyczne dotyczą Transplantacja krwi iotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Źródła krwi iotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Komórki macierzyste z krwi obwodowej:</p> <p>Krew obwodowa stanowi współcześnie najczęściej wykorzystywane źródło krwi iotwórczych komórek macierzystych do transplantacji (autoHSCT — 99% i alloHSCT — 70%). W stanie spoczynkowym ich liczba we krwi jest jednak bardzo mała. Zgromadzenie materiału w wystarczającego do transplantacji wymaga uprzedniej stymulacji dawcy (mobilizacji), do czego wykorzystuje się czynniki wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) w monoterapii (7,5–10 µg/kg/d.) lub w skojarzeniu z CTH (drugi sposób stosuje się wyłącznie przy autoHSCT). U chorych na chłoniaki w tym celu wykorzystuje się często protokoły stosowane w drugiej linii leczenia (np. DHAP — deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna lub ICE — ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).</p> <p>(...) <u>W razie niepowodzenia mobilizacji, co zdarza się w przypadku 10–40% pobrań autologicznych, podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. G-CSF w skojarzeniu z pleryksaforem) lub rozważa się pobranie materiału przeszczepowego ze szpiku kostnego.</u> Do czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji zalicza</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>się: długotrwałe stosowanie CTH z zastosowaniem leków mielotoksycznych (np. melfalanu, analogów puryn, platynowców) oraz stosowanie leków immunomodulujących, RTH obejmującej obszary krwiotworzenia i w występowanie cytopenii w okresie bezpośrednio poprzedzającym mobilizację. Komórki macierzyste przewidziane do autoHSCT wymagają krioprezewacji (tj. odpowiedniej preparatyki, kontrolowanego komputerowo mrożenia i przechowywania w parach ciekłego azotu).</p> <p>Wskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:</p> <p>O wskazaniach do HSCT oraz w wyborze dawcy decydują rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynnik ryzyka progresji), wiek i stan biologiczny chorego. Za górną granicę wieku w przypadku autoHSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a dla alloHSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym — 55 lat. Najczęstszym wskazaniem do alloHSCT są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne, a do autoHSCT — chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy). Transplantacje autologiczne rozważa się również jako opcję postępowania w niektórych nowotworach litych (...).</p> <p>U dzieci alloHSCT stosuje się głównie w ostrych białaczkach w pierwszej remisji z dużym ryzykiem nawrotu oraz w drugiej i kolejnej remisji, a także u chorych na chłoniaki nieziarnicze z chemioterapią nawrotną choroby. Z kolei autoHSCT jest standardową metodą leczenia wybranych pacjentów z mięsakiem Ewinga i nerwiakiem zarodkowym.</p>
<p><b>NCI 2018 (USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u dzieci.</p> <p>Najczęstsze wskazania do autologicznego przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroblastona - grupa w wysokiego ryzyka;</li> <li>• nowotwór chłoniaka Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego;</li> <li>• w wysokiego ryzyka i nawracające guzy mózgu;</li> <li>• nowotwory lub oporne guzy zarodkowe.</li> </ul> <p>Czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) są stosowane w celu zwiększenia liczby krążących komórek macierzystych i progenitorowych (komórki CD34+) (...). Pacjenci, u których mobilizacja CD34+ komórek nastąpiła niedostatecznie, mogą często odnieść korzyści, tj. mogą mieć swoje komórki skutecznie zebrane przy użyciu alternatywnych metod mobilizacji (np. przy zastosowaniu <b>pleryksaforu</b>).</p>
<p><b>GPOH 2017 (Niemcy)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z neuroblastomą.</p> <p><u>Pacjenci w wysokiego ryzyka</u></p> <p>Konsolidacja remisji za pomocą terapii mieloablacyjnej i przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych:</p> <p>W wytycznych wskazano, iż zastosowanie <b>pleryksaforu</b> powinno zostać rozważone u pacjentów, u których mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych jest niewystarczająca po uprzednim zastosowaniu chemioterapii i G-CSF.</p>
<p><b>SIOP-PODC 2015 (Międzynarodowe)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą oceny ryzyka i leczenia pacjentów z neuroblastomą w warunkach niskiego i średniego poziomu dochodów (ang. Low- and Middle-Income Settings)</p> <p>Leczenie pacjentów z grupy w wysokiego ryzyka:</p> <p>Pomimo postępów w leczeniu dzieci z neuroblastomą, pacjenci z chorobą w wysokiego ryzyka nadal stanowią największe wyzwanie. Włączenie trzech różnych faz leczenia poprawiło wyniki leczenia pacjentów z grupy w wysokiego ryzyka: intensywne leczenie indukcyjne, mieloablacyjna chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) oraz leczenie minimalnej choroby resztkowej.</p>

**GPOH** - Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (ang. The Society for Paediatric Oncology and Haematology); **NCI** -National Cancer Institute; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **SIOP-PODC** - The Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (ang. International Society of Paediatric Oncology) - The Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne 4 organizacji dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na neuroblastomę. We wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jeden z elementów leczenia pacjentów z neuroblastomą z grupy wysokiego ryzyka wymienia się przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych.

W zaleceniach (PTOK, NCI 2018 oraz GPOH 2017) wskazuje się na możliwość stosowania pleryksaforu u pacjentów, u których mobilizacja komórek nastąpiła niedostatecznie po uprzednim zastosowaniu G-CSF.

#### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

W odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania G-CSF lub G-CSF + CTH w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Również w opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego G-CSF lub G-CSF + CTH są technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu. Są to także technologie aktualnie refundowane w Polsce.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” oraz treść odnalezionych wytycznych, które wskazują jedynie na możliwość stosowania pleryksaforu po niepowodzeniu terapii refundowanych w Polsce, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Mozobil.

## 12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 19. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	-	G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów) G-SCF + chemioterapia G-SCF + chemioterapia + pleryksafor	W Polsce w leczeniu dzieci z neuroblastoma stosowany jest obecnie międzynarodowy Protokół HR-NBL-1/SIOPEN. Zgodnie z tym protokołem pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję lub częściową remisję, mają pobierane komórki macierzyste z krwi obwodowej po stymulacji filigrastimem w dawce 10 $\mu$ /kg obecnie przez 5-7 dni. Warunkiem aferezy jest uzyskanie co najmniej 3x10 <sup>6</sup> komórek CD 34+ na 1 kg m.c. pacjenta
Technologia najtańsza	W tym wskazaniu nie chodzi o najtańszą technologię, lecz o najskuteczniejszą, a taka jest w obecnej chwili zastosowanie Mozobilu	G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów)	j.w.
Technologia najskuteczniejsza	-	G-CSF jest skuteczny w ponad 80% (u dzieci częściej) jest skuteczny w mobilizacji komórek przed wykonaniem przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych. Jednak w części przypadków ta metoda jest nieskuteczna, co oznacza niemożność wykonania przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, a tym samym pozbawia pacjenta możliwości optymalnej terapii. W takich przypadkach pleryksafor jest jedyną opcją umożliwienia przeprowadzenia mobilizacji i separacji komórkowej przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.	Wg wytycznych EBMT, opartych o szereg badań, w przypadku niedostatecznej mobilizacji komórek progenitorowych zastosowanie plerixaformu daje szansę na pozyskanie preparatu aferezy do bezpiecznej transplantacji.
Technologia rekomendowana	Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych jest zaś metodą dającą dzieciom szansę na przeżycie, tym samym jest terapią ratunkową	W przypadku nieskuteczności działania G-CSF w mobilizacji i separacji komórek, jedyną opcją terapeutyczną jest zastosowanie pleryksaforu. Nie ma w tej kwestii żadnych rekomendacji pediatrycznych, co wynika z rzadkości tej sytuacji u dzieci. Istnieją jednak odpowiednie rekomendacje dla pacjentów dorosłych. Nie dotyczą one pacjentów z neuroblastoma, gdyż jest to jednostka choroby występująca głównie u dzieci.	j.w.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie
Skuteczność praktyczna	<i>Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest skutecznym w zwiększeniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia</i>	<i>Skuteczność jest bardzo wysoka, jednak nie ma badań obejmujących duże grupy pacjentów.</i>	<i>j.w.</i>
Rokowania pacjentów	<i>Nie dotyczy</i>	<i>Zastosowanie pleryksaforu umożliwia wykonanie mobilizacji i separacji komórkowej u pacjentów u których jest to niemożliwe po zastosowaniu konwencjonalnych metod. Dzięki temu możliwe jest wykonanie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, co jest terapią optymalną w tej chorobie. W efekcie, zastosowanie pleryksaforu poprawia rokowanie pacjentów.</i>	<i>Aktualnie możliwe jest wyleczenie ok. 40% dzieci z rozpoznaniem neuroblastoma w IV stadium jeżeli w leczeniu skojarzonym jest zastosowana chemioterapia wg Protokołu HR-NBL-1/SIOPEN z opcją leczenia operacyjnego, radioterapii i megachemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Możliwość dodania leczenia immunologicznego (p/ciała anty GD2) zwiększa te szanse do ok. 60%. Bez megachemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych szanse przeżycia 5-letniego są poniżej 20%.</i>
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	<i>Nie dotyczy</i>	<i>Neuroblastoma jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.</i>	<i>Progresja choroby nowotworowej i zgon.</i>
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	<i>Korzyść przewyższa ryzyko</i>	<i>Wysoka korzyść.</i>	<i>Korzyść – uzyskanie możliwości podania megachemioterapii i zwiększenia szans na wyleczenie. Toksyczności związane z pleryksaforem są niewielkie.</i>



## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Bitan 2016** Bitan M, Eshel R, Sadot E, Friedman S, Pinhasov A, Levin D, Dvir R, Manisterski M, Berger-Achituv S, Rosenfeld-Keidar H, Elhasid R: Combined plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for harvesting high-dose hematopoietic stem cells: Possible niche for plerixafor use in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2016; 20(4):565-571.
- Meong 2013** Meong Hi Son, Eun Suk Kang, Dong Hwan Kim. BRIEF REPORT Efficacy and Toxicity of Plerixafor for Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Children With High-Risk Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* DOI 10.1002/pbc.2013.
- Modak 2012** Modak S, Cheung Y, Kushner BH, Kramer K, Reich L, Cheung NK: Plerixafor plus granulocyte-colony stimulating factor for autologous hematopoietic stem cell mobilization in patients with metastatic neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(3):469-471.
- Patel 2015** Patel B: Mobilisation of haematopoietic stem cells in paediatric patients, prior to autologous transplantation following administration of plerixafor and G-CSF. *Pediatric Blood and Cancer* 2015; 62(8):1477-1480.
- Vettenranta 2012** Vettenranta K: The use of plerixafor in harvesting autologous stem cells in the pediatric setting. *Pediatric Blood and Cancer* 2012; 59(1):197-198.

### Wytyczne kliniczne

- GPOH 2017** Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schw einitz D, Fuchs J, Schmidt M, Prasad V, Krug B, Timmermann B, Leuschner I, Fischer M, Langer T, Astrahantseff K, Berthold F, Lode H, Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr.* 2017 May;229(3):147-167.
- NCI 2018** PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Hematopoietic Cell Transplantation. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 11/15/2018. Available at: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-hct-hp-pdq>. [PMID: 26389503]. [dostęp: 17.01.2019 r.]
- PTOK 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. Nerw iak zarodkowy w spólczyny. Walentyna Balw ierz. 2011: 827-843.
- PTOK 2013** Zalecenia postępow ania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Transplantacja krwi otwórczych komórek macierzystych. Sebastian Giebel. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_15\\_Transplantacja.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf) [dostęp: 16.01.2018 r.]
- SIOP-PODC 2015** Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, Lam CG, Faulkner L, Park JR, London WB, Matthay KK; International Society of Pediatric Oncology. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Aug;62(8):1305-16.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Mozobil** Charakterystyka Produktu leczniczego Mozobil. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mozobil-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mozobil-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 17.01.2019 r.]
- Chybicka 2008** red. Chybicka A., Saw icz-Birkow ska K., *Onkologia i hematologia dziecięca Tom 1*, PZWL, Warszawa 2008
- Hay 2011** Hay W.W. et al., *Pediatrics. Diagnostyka i leczenie Tom II*, w yd. Czelej, Lublin 2011
- Komunikat DGL** Komunikat DGL z 05.12.2018 r. o wie kości kw oty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń - w rzesień 2018 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7262.html> [dostęp 18.01.2019 r.]
- KRN 2018** Krajowy Rejestr Now otw orów , <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 14.01.2019 r.]
- Obw ieszczenie MZ** Obw ieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz w yrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r.;

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2019)

Search	Query	Items found
#11	Search (((Neuroblastoma[Title/Abstract] OR Neuroblastomas[Title/Abstract] OR "Neuroblastoma"[Mesh])) AND (((mozobil[Title/Abstract] OR plerixafor[Title/Abstract] OR plerixafor hydrochloride[Title/Abstract] OR bicyclam[Title/Abstract]))) OR "plerixafor octahydrochloride" [Supplementary Concept])	10
#10	Search (((mozobil[Title/Abstract] OR plerixafor[Title/Abstract] OR plerixafor hydrochloride[Title/Abstract] OR bicyclam[Title/Abstract]))) OR "plerixafor octahydrochloride" [Supplementary Concept]	1273
#9	Search (mozobil[Title/Abstract] OR plerixafor[Title/Abstract] OR plerixafor hydrochloride[Title/Abstract] OR bicyclam[Title/Abstract])	665
#8	Search "plerixafor octahydrochloride" [Supplementary Concept]	1022
#6	Search ((Neuroblastoma[Title/Abstract] OR Neuroblastomas[Title/Abstract] OR "Neuroblastoma"[Mesh])	40656
#5	Search Neuroblastoma[Title/Abstract]	33342
#4	Search Neuroblastomas[Title/Abstract]	3102
#3	Search "Neuroblastoma"[Mesh]	27686

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2019)

# ▲	Searches	Results
1	exp neuroblastoma/	26328
2	Neuroblastoma.ab,kw ,ti.	37399
3	Neuroblastomas .ab,kw ,ti.	3303
4	1 or 2 or 3	44797
5	exp plerixafor/	4420
6	(mozobil or plerixafor or plerixafor hydrochloride or bicyclam).ab,kw ,ti.	1913
7	5 or 6	4578
8	4 and 7	78

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Neuroblastoma] explode all trees	142
#2	(Neuroblastoma or Neuroblastomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	397
#3	#1 or #2	400
#4	(mozobil or plerixafor or plerixafor hydrochloride or bicyclam):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	131
#5	#3 and #4	1



## 14.2. Diagram selekcji badań

