



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mozobil (plerixafor)
we wskazaniu:
mięsak Ewinga
(ICD-10: C41)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.23.2019

Data ukończenia: 20 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.)

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, 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

Agencja / AOTMiT auto-HSCT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>Autologous hematopoietic stem cell transplant</i>)
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ r. ż.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Rok życia
RTH	Radioterapia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.2. Ograniczenia	15
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	16
7. Bezpieczeństwo stosowania	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
9. Konkurencyjność cenowa	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	21
12. Piśmiennictwo	23
13. Załączniki.....	24
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24
13.2. Diagramy selekcji badań	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

26.02.2019 r., PLD.46434.1060.2019.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mozobil (plerixafor), fiołki à 24 mg/1,2 ml
 - Wnioskowane wskazanie: Mięsak Ewinga (ICD10: C41)
-

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:

- koszt wnioskowanej terapii: ████████ netto
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Mozobil (plerixafor), fiołki à 24 mg/1,2 ml

we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2019 r., znak PLD.46434.1060.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 1.03.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (plerixafor), kapsułki fiołki à 24 mg/1,2 ml we wskazaniu mięsak Ewinga (ICD10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Mozobil nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu **mięsak Ewinga (ICD10: C41)**, natomiast podlegał ocenie we wskazaniu **mięsak Ewinga (ICD10: C49.5)**. Zgodnie z opinią Prezesa nr 2/2019 oraz opinią Rady Przejrzystości nr 3/2019 uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych plerixaforu w leczeniu mięsaka Ewinga (ICD-10: C49.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Problem zdrowotny

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe.

Mięsak Ewinga należy do mięsaków drobnokomórkowych i składa się z małych okrągłych komórek wywodzących się głównie z kości rzadziej z tkanek miękkich. Najczęściej dotyczy trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Do nowotworów z grupy mięsaka Ewinga należy:

- mięsak kości Ewinga (ES - Ewing sarcoma),
- pozakostna postać mięsaka Ewinga,
- prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET- primitive neuroectodermal tumor),
- neuroepithelioma.
- guz Askina.

Wśród tych typów nowotworów stwierdza się wspólne cechy histologiczne, immunocytochemiczne i molekularne.

Mięsak Ewinga jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym kości (zaraz po kostniakomięsaku). Jest chorobą dotykającą młode osoby, między 10 a 20 rokiem życia, częściej chłopców. Sporadycznie zdarzają się przypadki zachorowania po 30. roku życia. Dane statystyczne ze Stanów Zjednoczonych podają częstotliwość zachorowania 10 przypadków na milion w grupie wiekowej 10- 19 lat.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną plerixaforu.

Skuteczność praktyczna

Do analizy włączono 4 badania opisujące skuteczność praktyczną, tj. 3 publikacje stanowiące opisy pojedynczych przypadków oraz 1 publikację stanowiącą serię przypadków (w tym 2 pacjentki z mięsakiem Ewinga).

W badaniu Emir 2014 mobilizacja z użyciem plerixaforu umożliwiła pozyskanie $4,9 \times 10^6$ komórek CD34+/kg umożliwiającą autologiczną transplantację.

W badaniu Vives 2012 po podaniu plerixaforu pozyskano $1,38 \times 10^6$ komórek CD34+/kg. Po mobilizacji przeprowadzono przeszczep autologiczny.

W badaniu Cardenoux 2010 po podaniu plerixaforu pozyskano $4,05 \times 10^6$ kom. CD34+/kg. Autorzy nie opisywali szczegółowo procedury przeszczepu.

W badaniu Sevilla 2012, po podaniu plerixaforu u Pacjentki #1 pozyskano $5,16 \times 10^6$ kom. CD34+ /kg, natomiast od Pacjentki #6 – $2,4 \times 10^6$ kom. CD34+ /kg. Przeszczep został zaplanowany na niedaleką przyszłość.

Bezpieczeństwo

Autorzy badań uznali stosowanie plerixaforu za bezpieczne.

Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

Koszt netto wnioskowanej terapii (1 cykl – 4 fiołki à 24 mg/1,2 ml) wynosi [REDACTED]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.19) produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) o mocy 24 mg/1,2ml (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu choroby Hodgkina, chłoniaków nieziarniczych, obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T oraz szpiczaka mnogiego (szczegółowy opis wskazań znajduje się w załączniku C.71. do Obwieszczenia MZ). Podana w Obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu dla plerixaforu wynosi 25 142,40 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 26 399,52 zł.

Zgodnie z rozdziałem 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, nie zidentyfikowano komparatora.

Na podstawie opinii eksperta przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 2-9 osób.

Koszt jednego opakowania leku Mozobil (plerixafor) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 1 cyklu leczenia produktem Mozobil (plerixafor) w przeliczeniu na jednego pacjenta wynoszą [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 4 fiołki à 24 mg/1,2 ml).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 2 do 9 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED] netto do [REDACTED] netto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 2 polskie rekomendacje PTOK 2013 i PTOK 2014, które dotyczą leczenia w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z ww. wytycznymi u dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie chemioterapii (CTH) według schematu EWING 2008, a w leczeniu ogniska pierwotnego postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. W leczeniu ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne. Radioterapia (RTH) jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych lub po nieradykalnym wycięciu. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach RTH megawoltowej. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań. U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważać zastosowanie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek w ramach badawczych protokołów (PTOK 2014). W razie niepowodzenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych przy wykorzystaniu czynników wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH, podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. **G-CSF w skojarzeniu z plerixaforem**) lub rozważa się pobranie materiału przeszczepowego ze szpiku kostnego (PTOK 2013).

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinię eksperta, z której m. in. wynika, że „w przypadku nieskuteczności działania G-CSF w mobilizacji i separacji komórek, jedyną opcją terapeutyczną jest zastosowanie plerixaforu” nie zidentyfikowano komparatora.

Opinie ekspertów

Zdaniem prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, wnioskowana technologia w ocenianym wskazaniu jest „bardzo dobrą i bezpieczną metodą”.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 26 marca 2019 r., znak PLD.46434.1060.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 1.03.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Mozobil (plerixafor), fiołki à 24 mg/1,2 ml

we wskazaniu mięsak Ewinga (ICD10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Mozobil nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu mięsak Ewinga (ICD10: C41).

Lek Mozobil był dotychczas oceniany przez Agencję we wskazaniu mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), czyli nowotwór dotyczący tkanki łącznej i innych tkanek miękkich miednicy (pośladek, pachwina, krocze). Zgodnie z opinią Prezesa nr 2/2019 oraz opinią Rady Przejrzystości nr 3/2019 uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych plerixaforu w leczeniu mięsaka Ewinga (ICD-10: C49.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

C41 Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu.

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe.

Mięsak Ewinga należy do mięsaków drobnokomórkowych i składa się z małych okrągłych komórek wywodzących się głównie z kości rzadziej z tkanek miękkich. Najczęściej dotyczy trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Do nowotworów z grupy mięsaka Ewinga należy:

- mięsak kości Ewinga (ES - Ewing sarcoma),
- pozakostna postać mięsaka Ewinga,
- prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET- primitive neuroectodermal tumor),
- neuroepithelioma.
- guz Askina.

Wśród tych typów nowotworów stwierdza się wspólne cechy histologiczne, immunocytochemiczne i molekularne.

[Źródło: Budny 2017, PTOK 2013, OT.422.49.2018]

Epidemiologia

Mięsak Ewinga jest drugim co do częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 – około 40-60 zachorowań rocznie) nowotworem złośliwym kości (zaraz po kostniakomięsaku). Jest chorobą dotykającą młode osoby, między 10 a 20 rokiem życia, częściej chłopców. Sporadycznie zdarzają się przypadki zachorowania po 30. roku życia.

[Źródło: OT.422.49.2018]

Obraz kliniczny

Mięsak Ewinga rozwija się w jamie szpikowej kości jako miękki, rosnący ekspansywnie guz. W kościach długich najczęściej lokalizuje się w trzonie, gdzie zwykle przechodzi poza jamę szpikową, wnikając w warstwę korową i okostną, co daje charakterystyczny obraz "łupin cebuli". Najczęstszymi lokalizacjami guza są kości kończyny dolnej (kość udowa oraz piszczelowa) oraz miednicy. Szybko dochodzi do zajęcia okolicznych tkanek miękkich i do powstania przerzutów, zwykle do płuc, innych kości, szpiku kostnego i mózgu. Objawy kliniczne tego mięsaka drobnokomórkowego są niecharakterystyczne, zaś w wielu przypadkach klinicysta napotyka towarzyszącą tzw. maskę zapalną, co zwykle utrudnia szybkie postawienie prawidłowej diagnozy. Dostyc często, bo aż w ok. 40% przypadków, występują objawy ogólne takie jak gorączka, utrata masy ciała, leukocytoza, podwyższone OB czy anemia. Co czwarty chory w momencie rozpoznania ma już chorobę w stadium rozsianym. Zwykle pierwszym zgłaszanym objawem jest miejscowy ból, zwykle silniejszy w nocy i stopniowo narastający w przeciągu kolejnych tygodni. Innymi sygnałami ostrzegawczymi mogą być: ograniczenie ruchomości, deformacja kości, patologiczne złamanie, obrzęk miejscowy. W przypadku zajęcia okolicy miednicy zdarzają się objawy wynikające z ucisku rdzenia kręgowego, w tym niedowłady i porażenia.

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej), „mięsak Ewinga jest chorobą nowotworową, która nieleczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”

[Źródło: OT.422.49.2018]

Diagnostyka

U pacjentów, u których podejrzewany jest mięsak, podstawowym badaniem jest zdjęcie przeglądowe rentgenograficzne (RTG) całej kości w dwóch projekcjach z objęciem sąsiedniego stawu. W tej grupie nowotworów obraz RTG jest niestety dość mało charakterystyczny, szczególnie we wczesnych postaciach choroby i u osób młodych. Nowotwór niszczy zdrową kość poprzez ubytki osteolityczne lub naciekanie. Często uwidocznione zostają złośliwe odczyny okostnowe (trójkąt Codmana, spikule, „łuski cebuli”). Obraz radiologiczny mięsaka Ewinga może zostać pomyłony z osteomyelitis. W celu dokładniejszej diagnostyki zalecany jest rezonans magnetyczny (MRI, Magnetic resonance imaging), który pozwala zobrazować rozległość zmian. Badanie to jest również podstawowym w celu monitorowania odpowiedzi na zastosowane leczenie. Użyteczna jest również scyntygrafia, dzięki której można wykluczyć inne zmiany w kościach oraz pozytonowa emisyjna tomografia (PET- CT, positron emission tomography - computed tomography). W celu ustalenia zaawansowania wyjściowego choroby bardzo istotne jest, by pamiętać również o badaniach obrazowych klatki piersiowej, gdyż w około 1/4 przypadków choroba jest już rozsznana w momencie postawienia diagnozy. Uważa się, że w mięsakach Ewinga należy pobrać szpik kostny, który u ok. 15% pacjentów jest zajęty przez komórki nowotworowe. To stanowisko jest obecnie poddawane w wątpliwość, gdyż w dwóch niezależnych badaniach opublikowanych w 2013 oraz w 2015 roku okazało się, że można wykluczyć zajęcie szpiku przez mięsaka, o ile w poprzedzających badaniach obrazowych nie stwierdzono zmian meta do kości.

Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału uzyskanego z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji pobranej metodą otwartą. Cięcie do biopsji nie powinno kolidować z późniejszą operacją ani nie powinno się przekraczać granic przedziału mięśniowego. Raport badania patomorfologicznego powinien opierać się na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO. Do określenia stopnia zaawansowania mięsaków kości wykorzystuje się klasyfikację TNM według American Committee on Cancer (AJCC) z oceną złośliwości histologicznej.

Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków kości wg klasyfikacji TNM

Guz pierwotny [T]	
Tx	Guz niemożliwy do oceny
T0	Guz nieobecny
T1	Największy wymiar równy bądź mniejszy od 8 cm
T2	Największy wymiar przekracza 8 cm
T3	Oddzielne ogniska nowotworowe kości
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [N]	
Nx	Węzły niemożliwe do oceny
N0	Przerzuty nieobecne
N1	Przerzuty obecne
Przerzuty odległe [M]	
Mx	Niemożliwe do oceny
M0	Nieobecne

[Źródło: OT.422.49.2018]

Leczenie

Większość chorych na mięsaka Ewinga wymaga leczenia skojarzonego, dobranego indywidualnie pod kątem każdego przypadku, prowadzonego przez doświadczony zespół wielodyscyplinarny. Chorego zawsze należy uprzedzić o długim czasie trwania intensywnego leczenia (ok. 12 miesięcy) z następową rehabilitacją oraz badaniami kontrolnymi po zakończonym leczeniu przez okres co najmniej 5 lat. Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Zalecane jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów- ich radykalne chirurgiczne usunięcie. Zwykle zabieg chirurgiczny wykonuje się po chemioterapii indukcyjnej. Radykalność wycięcia mięsaka Ewinga ocenia się przy pomocy klasyfikacji R: R0- resekcja mikroskopowo radykalna, R1- resekcja mikroskopowo nieradykalna, tzn. znaleziono w badaniu mikroskopowym nacieki komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, oraz R2- resekcja makroskopowo nieradykalna. W sytuacji resekcji R1 czy R2 zalecana jest ponowna reoperacja celem uzyskania właściwych marginesów[8]. Postępowanie chirurgiczne składa się z trzech elementów: wycięcia nowotworu, rekonstrukcji kostnej oraz pokrycia ubytku tkankami miękkimi. Obecnie, w znakomitej większości pacjentów, udaje się uniknąć amputacji chorej kończyny. Większość chorych po leczeniu operacyjnym wymaga uzupełniającej radioterapii. Tak prowadzone leczenie pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej a przeżycia chorych nie różnią się od przypadków, gdzie zdecydowano się na amputację.

Radioterapia jest niezbędna w przypadkach, gdy margines zdrowych tkanek okazał się niemożliwy do uzyskania, a także wśród pacjentów którzy z różnych przyczyn nie mogli zostać zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego

(jako leczenie pierwotne miejscowe). Główną obawą do stosowania radioterapii jako leczenia miejscowego jest fakt pojawiania się nowotworów indukowanych.

Mięsaki te są nowotworami niskozróżnicowanymi, wrażliwymi na działanie cytostatyków, przez co dają wysoki odsetek odpowiedzi na chemioterapię wielolekową okołoperacyjną. Standardowym programem chemioterapii w mięsaku Ewinga jest protokół w składzie: winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosamid z aktynomycyną D, podawaną naprzemiennie z ifosfamidem i etopozydem. U osób z chorobą uogólnioną prowadzi się wysokodawkową chemioterapię z napromienianiem całego ciała bądź bez i autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku. Dzieci oraz młodzi dorośli poddawani leczeniu z powodu tego nowotworu mogą utracić płodność w wyniku terapii cytostatykami, naświetlenia okolicy miednicy czy samego zabiegu chirurgicznego tej okolicy. Dlatego też przed wdrożeniem leczenia specjalistycznego, w okresie jak najkrótszym od momentu rozpoznania, należałoby wziąć pod uwagę konsultację ginekologiczną celem zapobiegnięcia utraty zdolności rozrodczych przez młodego pacjenta w przyszłości.

[Źródło: OT.422.49.2018]

Rokowanie

Na przestrzeni ostatnich lat uzyskano znaczącą poprawę przeżyć u pacjentów dzięki najnowszym osiągnięciom terapeutycznym w leczeniu mięsaka Ewinga. Co również istotne, częściej udaje się zachować chorą kończynę od amputacji. W okresie od 1975 do 2010 roku spadła śmiertelność z powodu tej choroby o przeszło 50%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wśród pacjentów w wieku 15-19 lat wzrósł z 20% do 60%, zaś w grupie wiekowej poniżej 15. roku życia wzrósł z 59% do 78%. W badaniu opublikowanym w 1999 roku przez European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS) wskaźnik 3-letniego przeżycia u osób z guzem zlokalizowanym wynosił 66%, u pacjentów z przerzutami do płuc już tylko 43%, zaś w przypadku choroby rozsianej – 29%. Wyróżniono jednocześnie czynniki szczególnie źle rokujące przy tym typie nowotworu, którymi są: płeć męska, wiek poniżej 12. roku życia, pierwotna lokalizacja guza w kościach miednicy, duża wielkość guza (tzn. >100 ml objętości lub wymiar >8 cm), słaba odpowiedź na cytostatyki, anemia, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, obecność przerzutów w momencie rozpoznania. Rozsiew do płuc rokuje lepiej niż przerzuty do innych narządów. Za najlepiej rokującą lokalizację pierwotną uznaje się zmianę w tkankach miękkich, zaś spośród mięsaków Ewinga w kościach za najmniej złośliwy typ uznaje się ten w częściach dystalnych kończyn. W zlokalizowanych postaciach choroby rokowanie jest pomyślne- wyleczenie osiąga się u 50-75% chorych bez przerzutów.

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej), „Zastosowanie plerixaforu 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 plerixaforu poprawia rokowanie pacjentów.”

[Źródło: OT.422.49.2018]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mozobil, fiołki à 24 mg/1,2 ml – 1 fioł. – EAN 5909990728473
Kod ATC	L03AX16
Substancja czynna	Plerixafor
Wnioskowane wskazanie	Mięsak Ewinga
Dawkowanie	0,24 mg/kg
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Plerixafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuję wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 α (SDF-1 α , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu plerixaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu plerixaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejścia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

[Źródło: ChPL Mozobil, zlecenie MZ]

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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 ¹	TAK: • Leczenie w celu wcześniejszej mobilizacji komórek prekursorowych przed transplantacją komórek macierzystych (EU/3/04/227, data: 20.10.2004 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. • 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.)

[Źródło: ChPL Mozobil]

¹ EMA: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h537.htm> [data dostępu: 12.03.2019 r.]

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

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

W opracowaniu wykorzystano opinię prof. dr hab. Jana Styczyńskiego z dnia 5 stycznia 2019 przygotowaną do poprzedniego opracowania Agencji nr OT.422.49.2018 „Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Otrzymano od eksperta pismo z informacją, że ww. opinia może być wykorzystana również do oceny wskazania mięsak Ewinga ICD10: C41.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/ przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		0,716	0,716

* Użyteczność podano na podstawie publikacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia²

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	
Uzasadnienie	„Mięsak Ewinga jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”

²Wg Ustawy o świadczeniach

Tabela 5. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	
Uzasadnienie	<i>„Mięsak Ewinga jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”</i>

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania plerixaforu u pacjentów z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C41) przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.03.2019 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z mięsakiem Ewinga (ICD10: C41)

Interwencja: plerixafor (Mozobil)

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dowolne klinicznie istotne

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania opisowe (włączając opisy i serie przypadków)

Inne: badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 4 publikacje zawierające opisy przypadków:

- Cardenoux 2010 – opis przypadku 12-letniego chłopca z mięsakiem Ewinga
- Emir 2014 – opis przypadku 9-letniego chłopca z mięsakiem Ewinga,
- Sevilla 2012 – seria przypadków, w tym opisy przypadków pacjentek 11- i 12-letniej z mięsakiem Ewinga
- Vives 2012 – opis przypadku 14-letniej pacjentki z mięsakiem Ewinga.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną plerixaforu we wskazaniu mięsak Ewinga.

6.2.2. Ograniczenia

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną plerixaforu. Włączone do przeglądu publikacje *Cardenoux 2010*, *Emir 2014*, *Sevilla 2012* oraz *Vives 2012* są badaniami niskiej jakości, tj. opisami przypadków, stąd możliwości wnioskowania na ich podstawie są ograniczone.

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność kliniczną.

Skuteczność praktyczna

We wszystkich poniższych badaniach przeprowadzano mobilizację w celu wykonania autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Według polskich wytycznych PTOK z 2013 r., w przypadku auto-HSCT za liczbę wystarczającą do pojedynczej transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ w przeliczeniu na 1 kg masy ciała.

Emir 2014

Przypadek 9-letniego chłopca z mięsakiem Ewinga zlokalizowanym w rejonie podbródkowym. Pacjent przeszedł wcześniejsze skojarzoną terapię chirurgiczną, radioterapię i chemioterapię. Trzy miesiące po zaprzestaniu leczenia pacjent został przyjęty do szpitala z nawrotem w pierwotnej lokalizacji. Masa nowotworu była nieoperacyjna, rozpoczęto chemioterapię ratunkową irynotekaniem i temozolomidem, po 3 cyklach leczenia uzyskano częściową remisję.

Przed włączeniem plerixaforu, mobilizację przeprowadzano u pacjenta dwukrotnie z podaniem chemioterapii i G-CSF. Po 10 dniach mobilizacja z użyciem G-CSF była niewystarczająca (liczba komórek CD34+ $<10 \mu\text{l}$). W kolejnej mobilizacji przeprowadzonej po chemioterapii, po 10 dniach podawania G-CSF w 11. dniu podano plerixafor, jednak liczba komórek CD34+ była niewystarczająca. W kolejnym cyklu podano plerixafor kolejno w dniu 11., 12. i 13. w wyniku czego liczba komórek wyniosła $10,3/\mu\text{l}$, jednakże ilość pozyskanych komórek była niewystarczająca ($1,26 \times 10^6$ komórek CD34+/kg). W ostatnim cyklu (bez poprzedzającej chemioterapii) pacjent otrzymywał 4 dni dawki G-CSF, oraz plerixafor 5. dnia w dawce $240 \mu\text{g}/\text{kg}$. Liczba komórek CD34 wyniosła $30,16/\mu\text{l}$ i skutecznie pozyskano $4,9 \times 10^6$ komórek CD34/kg.

Autorzy wnioskują, że użycie plerixaforu do mobilizacji było bezpieczne i brak było zdarzeń niepożądanych. Pacjent przeszedł autologiczną transplantację, nie zaobserwowano znaczącej toksyczności i późnego niepowodzenia przeszczepu, przy ostatniej wizycie kilkanaście miesięcy po transplantacji pacjent był wolny od choroby.

Vives 2012

Przypadek 14-letniej pacjentki z pozakostnym mięsakiem Ewinga w stopniu I, leczonej wg protokołu EWING-SEOP-2001 (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd). Pacjentka ukończyła 6 cykli leczenia przed resekcją chirurgiczną. Przeprowadzono 8 cykli terapii konsolidacyjnej (winkrystyna, aktynomycyna, cyklofosfamid). Wczesny nawrót u pacjentki leczono drugą linią chemioterapii, tj. 5 cykli temozolomidu, irynotekanu, bewacyzumabu, otrzymano częściową odpowiedź na leczenie.

W pierwszym schemacie mobilizacji zastosowanie podskórne G-CSF, maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej wynosiła $2/\mu\text{l}$. Druga mobilizacja z chemioterapią (winkrystyna, cyklofosfamid) z następującym podaniem G-CSF poprawiła liczbę komórek CD34+ do $11/\mu\text{l}$, po której pozyskano $0,86 \times 10^6$ komórek CD34+/kg. Trzecia mobilizacja wg tego samego schematu była niewystarczająca (liczba CD34+ wyniosła $3/\mu\text{l}$). Podano pojedynczą dawkę plerixaforu ($240 \text{ mg}/\text{kg}$), liczba komórek CD34+ wyniosła $24,5/\mu\text{l}$. Pozyskana całkowita liczba komórek wyniosła $1,38 \times 10^6$ komórek CD34+/kg. Nie obserwowano efektów ubocznych, przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT). W schemacie kondycjonowania użyto busulfanu i melfalanu z następującym wlewem $2,24 \times 10^6$ komórek CD34+/kg; regenerację neutrofilii i płytek krwi osiągnięto odpowiednio w dniu 11. i 10.

Cardenoux 2010

Przypadek 12-letniego pacjenta z mięsakiem Ewinga zlokalizowanym w obrębie miednicy. Pacjent został poddany leczeniu w ramach protokołu Euro Ewing 99. Przed zabiegiem chirurgicznym przyjął 6 kursów chemioterapii (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna i VP16).

Mobilizacja z wykorzystaniem G-CSF nie powiodła się po 3 kursach chemioterapii. Po uzyskaniu stabilizacji hematologicznej, pacjent przyjął podskórnie $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ pegfilgrastimu. Cztery dni później, w związku z niewystarczającym mianem komórek CD34+ ($23/\mu\text{l}$), pacjent przyjmował 1 dawkę $240 \mu\text{g}/\text{kg}$ plerixaforu przez 3 kolejne dni. Ostatecznie pozyskano $4,05 \times 10^6$ kom. CD34+/kg. Intensyfikacja obejmowała zastosowanie busilvexu i melfalanu. Regenerację neutrofilii i płytek krwi uzyskano odpowiednio w dniach 11. i 15. Tolerancja obu preparatów była dobra i nie wystąpiła żadna reakcja anafilaktyczna. Autorzy nie opisywali szczegółowo procedury przeszczepu.

Sevilla 2012

Przed podaniem plerixaforu, wszyscy pacjenci zostali poddani mobilizacji standardowym schematem chemioterapii i cytokinami. Trzem pacjentów (w tym 1 z ES) podano wysokie dawki cytokin.

U pacjentki #1, mobilizacja obejmowała: G-CSF (12µg/kg/12h) x 4d i plerixafor (240µg/kg), natomiast u pacjentki #6: G-CSF (10 µg/kg/24h) x 11d po etopozydzie (200mg/m²) (dzień 1-3) + cyklofosfamid (4g/m²) (dzień 1) oraz plerixafor (240µg/kg) x 1 dzień.

W wyniku mobilizacji od pacjentki #1 pozyskano 5,16 x 10⁶ kom. CD34+ /kg (149 kom./µl), natomiast od pacjentki #6 – 2,4 x 10⁶ kom. CD34+ /kg (26 kom./µl).

W trakcie trwania badania, jedynie 3 pacjentów poddano wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych (nie było wśród nich pacjentów z ES).

Spośród 3 pozostałych pacjentów, u których przeprowadzono krioprezervację komórek prekursorowych, u 1 nastąpiła progresja choroby (poddano go leczeniu paliatywnemu). Pozostali dwaj pacjenci kontynuowali chemioterapię z godnie z protokołem leczenia, a przeszczep został zaplanowany na niedaleką przyszłość.

U pacjentki #1 rozwinął się ból kości po podaniu plerixaforu, jednak objaw ten mógł być też spowodowany progresją choroby i nie uznano go jako bezpośrednio związany z podaniem leku.

[Źródło: OT.422.49.2018]

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	„Skuteczność jest bardzo wysoka, jednak nie ma badań obejmujących duże grupy pacjentów.”

[Źródło: OT.422.49.2018]

7. Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono żadnych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej interwencji.

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 7. 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, ból 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 gałkowej (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).

1. Mozobil nie podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2009 r. (data ostatniego przedłużenia: 11 kwietnia 2014 r.)
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 5.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: nie stwierdzono.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) jest stosowany w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), 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

Jednocześnie zdaniem prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, stosowanie ocenianej technologii daje „wysoką korzyść”.

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Mozobil nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
1 cykl (0,24 mg/kg)	██████████

Koszt netto wnioskowanej terapii (1 cykl – 4 fiołki à 24 mg/1,2 ml) wynosi ██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.19) produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) o mocy 24 mg/1,2ml (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu choroby Hodgkina, chłoniaków niezziarnicznych, obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T oraz szpiczaka mnogiego (szczegółowy opis wskazań znajduje się w załączniku C.71. do Obwieszczenia MZ). Podana w Obwieszczeniu MZ rządowa cena zbytu dla plerixaforu wynosi 25 142,40 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 26 399,52 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, nie zidentyfikowano komparatora.

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

W opinii eksperta prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, populację docelową stanowią „pojedyncze przypadki w skali roku (poniżej 10/rok), jednak podobne wskazania mogą istnieć u pacjentów pediatrycznych z innymi chorobami, u których konieczne jest wykonanie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (głównie neuroblastoma, tj. nerwiak zarodkowy/płodowy)”.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 2-9 osób.

Koszt jednego opakowania leku Mozobil (plerixafor) wynosi ██████████ netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 1 cyklu leczenia produktem Mozobil (plerixafor) w przeliczeniu na jednego pacjenta wynoszą ██████████ netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 4 fiołki à 24 mg/1,2 ml).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 2 do 9 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od ██████████ netto do ██████████ netto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wpływ na wydatki NFZ

	Min	Max	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	2	9	Opinia eksperta
<hr/>			
Koszt netto za 1 fiołkę à 24 mg/1,2ml	████████		Zgodnie z wnioskiem
Koszt netto za 1 cykl leczenia 4 opakowania, 4 fio ki à 24 mg/1,2ml	████████		
<hr/>			
Wydatki NFZ za 1 cykl leczenia (netto)	████████	████████	Obliczenia własne

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- Agency for Health Research and Quality <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- The portal for rare diseases and orphan drugs <https://www.orpha.net/>
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>
- Pubmed www.pubmed.gov.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 03.01.2019 r., 04.01.2019 r. oraz 20.03.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia mięsaka Ewinga za pomocą przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku mięsaków kości.</p> <p>Ze względu na chemiowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych (głównie mięsaki Ewinga i prymitywne nowotwory neuroektodermalne, jak również postać mezenchymalna chrzęstniakomięsaka) leczenie rozpoczyna się od CTH niezależnie od stopnia klinicznego zaawansowania (M0 lub M1). Do aktywnych leków zalicza się: cyklofosfamid, ifosfamid, doksorubicynę, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiającej się w trakcie leczenia toksyczności. Po CTH (3–5 cykli) powinny być stosowane miejscowe leczenie chirurgiczne i RTH pooperacyjna. Zdecydowanie najpierw powinno się stosować leczenie chirurgiczne z późniejszą RTH, co istotnie zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych oraz zmniejsza liczbę powikłań w gojeniu rany operacyjnej. W przypadku braku możliwości radykalnej resekcji miejscowej mięsaka należy zastosować radykalną RTH, która zamiast okaleczających operacji, jest polecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1. Pewność wyleczenia miejscowego wpływa z kolei na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów. Po leczeniu miejscowym kontynuuje się CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce przynajmniej 6 miesięcy) lub wystąpienia objawów toksyczności 3. i 4. stopnia.</p> <p>U dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie CTH według schematu EWING 2008, a w leczeniu ogniska pierwotnego postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. W leczeniu ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne. Radioterapia jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych lub po nieradykalnym wycięciu. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach RTH megawoltowej. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań (dawka 40–65 Gy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku). U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek w ramach badawczych protokołów.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Znaczna część nowotworów cechuje się wrażliwością na chemioterapię (CTH) i radioterapię (RTH). Stosowanie CTH w dawkach konwencjonalnych często nie wystarcza do wyleczenia, co wynika między innymi z mielotoksyczności. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) umożliwia stosowanie leczenia w dawkach mieloablacyjnych (ki kilkakrotnie większych niż stosowane rutynowo), co pozwala na znaczną intensyfikację terapii. W przypadku transplantacji allogenicznych występuje dodatkowy efekt immunologiczny „przeszczep-przeciw-nowotworowi” (limfocyty dawcy aktywnie niszczą komórki nowotworowe w organizmie biorcy). Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych umożliwia wyleczenie lub zwiększa jego szanse w przypadku wielu chorób nowotworowych oraz jest stosowane przy pierwotnej lub wtórnej niewydolności szpiku. Procedura HSCT cechuje się dużym zróżnicowaniem, w zależności od typu dawcy, źródła wykorzystywanych komórek macierzystych oraz rodzaju postępowania przygotowawczego. O wskazaniach do HSCT oraz wyborze dawcy decydują rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynniki ryzyka progresji), wiek i stan biologiczny chorego.</p>

	<p>Wytyczne wskazują, że autoH SCT jest standardową metodą leczenia wybranych pacjentów z mięsakiem Ewinga i nerwiakiem zarodkowym.</p> <p>W razie niepowodzenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych przy wykorzystaniu czynników wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) w monoterapii (7,5–10 µg/kg/d.) lub w skojarzeniu z CTH, co zdarza się w przypadku 10–40% pobrań autologicznych, podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. G-CSF w skojarzeniu z plerixaforem) lub rozważa się pobranie materiału przeszczepowego ze szpiku kostnego.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>Skróty: CTH – chemioterapia; RTH – radioterapia</p>	

[Źródło: OT.422.49.2018]

Odnaleziono 2 polskie rekomendacje PTOK 2013 i PTOK 2014, które dotyczą leczenia w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z ww. wytycznymi u dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie chemioterapii (CTH) według schematu EWING 2008, a w leczeniu ogniska pierwotnego postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. W leczeniu ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne. Radioterapia (RTH) jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych lub po nieradykalnym wycięciu. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach RTH megawoltowej. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań. U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważać zastosowanie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek w ramach badawczych protokołów (PTOK 2014). W razie niepowodzenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych przy wykorzystaniu czynników wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH, podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. **G-CSF w skojarzeniu z plerixaforem**) lub rozważa się pobranie materiału przeszczepowego ze szpiku kostnego (PTOK 2013).

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 10. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Interwencje stosowane obecnie	„G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów) G-CSF + chemioterapia G-CSF + chemioterapia + plerixafor”
Interwencje najtańsze	„G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów)”
Interwencje najskuteczniejsze	„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 plerixafor jest jedyną opcją umożliwienia przeprowadzenia mobilizacji i separacji komórkowej przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.”
Interwencje rekomendowane	„W przypadku nieskuteczności działania G-CSF w mobilizacji i separacji komórek, jedyną opcją terapeutyczną jest zastosowanie plerixaforu. 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 mięsakiem Ewinga, gdyż jest to jednostka choroby występująca głównie u dzieci.”

[Źródło: OT.422.49.2018]

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinię eksperta, z której m. in. wynika, że „w przypadku nieskuteczności działania G-CSF w mobilizacji i separacji komórek, jedyną opcją terapeutyczną jest zastosowanie plerixaforu” identyfikacja komparatora nie była możliwa.

12. Piśmiennictwo

Badania	
Emir 2014	Emir S. et al. Use of plerixafor for peripheral blood stem cell mobilization failure in children. <i>Transfus Apher Sci.</i> 2014 Apr;50(2):214-8. doi: 10.1016/j.transci.2013.12.017. Epub 2014 Jan 26.
Sevilla 2012	Sevilla J. et al. Priming of hematopoietic progenitor cells by plerixafor and filgrastim in children with previous failure of mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2012 Mar;34(2):146-50. doi: 10.1097/MPH.0b013e31821c2cb8.
Vives 2012	Vives S. et al. Plerixafor plus G-CSF in combination with chemotherapy for stem cell mobilization in a pediatric patient with Ewing's sarcoma. <i>J Clin Apher.</i> 2012 Nov;27(5):260-2. doi: 10.1002/jca.21234. Epub 2012 May 7.
Cardenoux 2010	Cardenoux C. et al. Pegfilgrastim plus AMD 3100 for stem-cell mobilization in children. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2010 Oct;55(4):769. doi: 10.1002/pbc.22597.
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2014	Rutkowski P. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok., Mięśaki kości., aktualizacja: 23.06.2014 r., Tom I: 440-56, URL: http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp: 28.12.2018].
PTOK 2013	Giebel S. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok., Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Tom I: 526-33, URL: http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp: 28.12.2018].
Pozostałe publikacje	
Budny 2017	Budny A. et al. Mięśak Ewinga. <i>of Education, Health and Sport.</i> 2017;7(6):265-272. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.804631 ; http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4534 .
ChPL Mozobil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mozobil (data dostępu: 28.12.2018 r.)
Golicki 2010	Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. <i>Value in Health</i> 2010 (13), 2: 289-297.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.19)
Opinia Prezesa nr 2/2019	Opinia nr 2/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięśak Ewinga (ICD-10:C49.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Opinia RP nr 3/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięśak Ewinga
OT.422.49.2018	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięśak Ewinga (ICD-10: C49.5). AOTMiT, 9 stycznia 2019 r.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed opracowań wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search #5 and #10	5
#10	Search #8 or #9	10 629
#9	Search ewing*[Title/Abstract]	9 064
#8	Search "Sarcoma, Ewing"[Mesh]	6 646
#5	Search #2 or #4	1 255
#4	Search "plerixafor octahydrochloride" [Supplementary Concept]	1 035
#2	Search (plerixafor[Title/Abstract] OR mozobil[Title/Abstract])	593

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid badań pierwotnych i opracowań wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(plerixafor or mozobil).ab,kw,ti.	1 800
#2	exp plerixafor/	4 418
#3	1 or 2	4 498
#4	"Ewing*" .ab,kw,ti.	11 215
#5	exp Ewing sarcoma/	12 121
#6	4 or 5	14 893
#7	3 and 6	52

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(plerixafor or mozobil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	130
#2	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0
#3	#1 or #2	130
#4	(ewing*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	285
#5	MeSH descriptor: [Sarcoma, Ewing] explode all trees	89
#6	#4 or #5	285
#7	#3 and #6	1

13.2. Diagramy selekcji badań

Badania skuteczności klinicznej i praktycznej

