



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mozobil (pleryksafor)
we wskazaniu: retinoblastoma (ICD10: C69.2)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.44.2019

Data ukończenia: 26 czerwca 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALC	bezwzględna liczba limfocytów (ang. absolute neutrophil count)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute lymphocyte count)
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GCSF	Czynnik wzrostu kolonii granulocytów
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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 refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.)
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	11
4. Problem decyzyjny	12
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
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	16
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
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.....	19
6.3.1. Badania pierwotne	19
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	19
7. Bezpieczeństwo stosowania	20
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	21
9. Konkurencyjność cenowa	22
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	24
12. Opinie ekspertów.....	27
13. Piśmiennictwo	29
14. Załączniki.....	30
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
14.2. Diagram selekcji badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 03.06.2019 r., PLD.46434.2271.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mozobil, pleryksafor koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołka á 24mg/1,2 ml
 - Wnioskowane wskazanie:
 - retinoblastoma (ICD-10: C69.2)
-

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

Pełny koszt: ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Mozobil (pleryksafor), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiolka á 24mg/1,2 ml we wskazaniu: retinoblastoma (ICD10: C69.2).

Problem zdrowotny

Siatkówczak to nowotwór jednego lub obydwu oczu, który występuje u małych dzieci. Jest to najczęstszy na świecie pierwotny nowotwór oczu. Co roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się około 350 przypadków tej choroby. Siatkówczak występuje u dzieci wszystkich ras, w równych proporcjach u chłopców i dziewczynek. Siatkówczak przeciętnie jest rozpoznawany w wieku 2,5 roku, gdy występuje w jednym oku oraz w wieku 1 roku, gdy występuje w obydwu oczach. Siatkówczak rozwija się w siatkówce, światłoczułej warstwie oka, dzięki której możliwe jest widzenie. Jeśli siatkówczak występuje tylko w jednym oku, nazywa się go siatkówczakiem jednostronnym, natomiast jeśli występuje w obydwu oczach – siatkówczakiem obustronnym. W większości przypadków (75%) występuje tylko w jednym oku (jednostronny), w pozostałych przypadkach (25%) – w obu oczach (obustronny). W przypadku większości (90%) pacjentów wywiad rodzinny nie wskazuje na występowanie tej choroby, a tylko w niewielkim odsetku (10%) siatkówczak występuje u innych członków rodziny. Nowoczesne metody leczenia siatkówczaka są wysoce skuteczne - w krajach rozwiniętych przeżywa około 98% leczonych dzieci, u większości jest możliwe zachowanie gałki ocznej, a często również użytecznego widzenia.

Rozpoznanie

Rozpoznanie siatkówczaka opiera się na badaniu wziernikiem ocznym pośrednim oraz wykonaniu USG gałki ocznej. Ważną rolę w diagnostyce pełni badanie rezonansem magnetycznym oraz tomografia komputerowa. W zależności od stanu klinicznego diagnostykę uzupełnia się o badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego, punkcję aspiracyjną szpiku, scyntyografię kości długich i czaszki, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Leczenie siatkówczaka jest złożonym procesem, w którym biorą udział lekarze specjaliści w wielu różnych dziedzinach, w skład których wchodzi: okuliści, onkolodzy, radiolodzy, anesteziolodzy, genetycy, patomorfologowie. Celem leczenia jest zachowanie życia dziecka, utrzymanie gałki ocznej oraz zachowanie jak najlepszego widzenia. Od stopnia zaawansowania wewnątrzgałkowego choroby zależy rodzaj wdrożonego leczenia i jego skuteczność.

Metody leczenia siatkówczaka

1. Chemiochirurgia tętnicy ocznej (OAC): OAC (czasem nazywana chemioterapią dotętniczną) to metoda obejmująca przejście przez tętnicę oczną w celu podania małych ilości leków do chemioterapii bezpośrednio do nowotworu w samym oku.

2. Chemioterapia doszklistkowa obejmuje wstrzykiwanie małych ilości leków do chemioterapii przez ścianę oka do ciała szklanego. Zabieg ten wykonuje się w warunkach ambulatoryjnych u dziecka poddanego znieczuleniu. Zazwyczaj leczenie stosuje się co miesiąc, przeciętnie 3–4 razy. Leczenie to zazwyczaj nie powoduje żadnego bólu, chociaż biała część oka może czasem przez kilka dni być zaczerwieniona.

3. Chemioterapia okołoočna: Chemioterapia okołoočna to metoda polegająca na wstrzykiwaniu leków do chemioterapii pod jedną z warstw tkanek otaczających oko. Igła nie jest wprowadzana do oka. Zamiast tego leki do chemioterapii opływają zewnętrzną stronę oka i przechodzą przez ścianę do jego wnętrza. Leczenie to można stosować jednocześnie z innymi terapiami (chemiochirurgią tętnicy ocznej lub chemioterapią doszklistkową).

4. Laseroterapia to nieinwazyjne leczenie siatkówczaka. Może być przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych podczas badania dziecka w znieczuleniu. Laseroterapia bardzo skutecznie niszczy małe guzy siatkówczaka. Można ją również stosować w połączeniu z innymi opcjami leczenia do kontrolowania większych guzów. Ten typ leczenia zazwyczaj wykonuje się, skupiając niewidoczne światło przez źrenicę, kierując je do guza i wokół guza. Światło to powoli rozgrzewa guz i niszczy go. Laseroterapia zazwyczaj nie powoduje występowania bólu po zabiegu.

5. Krioterapia to kolejna terapia, która jest przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych podczas badania dziecka w znieczuleniu. Krioterapia polega na zamrażaniu małych guzów siatkówczaka. Można ją również stosować w połączeniu z innymi opcjami leczenia do kontrolowania większych guzów. Podobną do długopisu sondę umieszcza się delikatnie na twardówce obok guza i guz ulega zamrożeniu. Do zniszczenia wszystkich komórek nowotworowych konieczne może być kilkukrotne powtórzenie krioterapii.

6. Chemioterapia ogólnoustrojowa (chemioredukcja): W tej technice lek do chemioterapii podawany jest dożylnie lub przez wkłucie centralne. Lek dostaje się do krwiobiegu, a przepływając przez oko, powoduje zmniejszanie się guza. Ten proces nazywamy chemioredukcją. Chociaż chemioterapia ogólnoustrojowa może skutecznie powodować zmniejszanie się guza, rzadko sama powoduje wyleczenie siatkówczaka.

7. Płytki radioaktywne to krążki, które wydzielają promieniowanie, które zabija komórki guza siatkówczaka. Opracowano je w latach 30-tych XX wieku. Płytki wykonuje się indywidualnie dla każdego dziecka. Dziecko musi przebywać w szpitalu i konieczne jest przeprowadzenie dwóch operacji: pierwsza polega na wprowadzeniu płytki, a druga, po upływie 1–4 dni, na wyjęciu płytki. Chirurg umieszcza mały krążek promieniotwórczy na oku, aby zniszczyć guza(-y) siatkówczaka. Po zabiegu operacyjnym pacjenci otrzymują krople lub maść do oczu przez 3–4 tygodnie, aby zapobiegać zakażeniu i stanowi zapalnemu. Długoterminowe działania niepożądane mogą obejmować zaćmy, retinopatię popromienną (rozpad siatkówki, powodujący krwawienie i wysięk z siatkówki) oraz upośledzenie widzenia.

8. Enukleacja to chirurgiczne usunięcie samego oka. Od czasu opracowania chemiochirurgii tętnicy ocznej liczba przypadków, gdy konieczna jest enukleacja, uległa dramatycznemu zmniejszeniu. Mimo to enukleacja jest w dalszym ciągu dobrą opcją leczenia siatkówczaka zbyt zaawansowanego, aby można było zastosować chemiochirurgię tętnicy ocznej. Podczas enukleacji oko jest całkowicie usuwane.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem uzyskano 3 opinie eksperckie.

Według opinii prof. dr hab. n. med. Jan Styczyńskiego „Sytuacja jest tak rzadka (ze względu na to, że retinoblastoma jest rzadkim nowotworem; jeszcze rzadsze są wskazania do przeszczepiania komórek krwiotwórczych w tej chorobie, a jeszcze rzadsze sytuacje w których nie będzie można przeprowadzić aferezy komórkowej). Nie ma żadnej publikacji dotyczącej zastosowania pleryksaforu u pacjentów z retinoblastoma. Są natomiast dowody naukowe pokazujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pleryksaforu u pacjentów z innymi guzami litymi.

Natomiast Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak podkreśla, iż „ (...) Mozobil jest skutecznie i bezpiecznie stosowany także u pacjentów z innymi nowotworami, w tym u dzieci, choć nie w retinoblastoma (...) użycie Mozobilu w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych przed autologicznym przeszczepieniem jest zasadne, także u pacjentów z retinoblastomą i powinno być finansowane ze środków publicznych”. Co więcej ekspert nadmienia, że „liczba dzieci w Polsce u których lek ten może być stosowany przed autologicznym przeszczepem komórek jest znikoma (1-3 rocznie), a tym samym wydatkowanie pieniędzy ze środków publicznych stosunkowo niewielkie”.

Dr. n. med. Wojciech Hautz zaznacza, „że leczenie tym preparatem dotyczy wąskiej grupy pacjentów z siatkówczakiem, u których stwierdza się rozsiew pozagałkowy (...) Lek Mozobil będzie miał zastosowanie dla bardzo wąskiego grona maksymalnie kilku pacjentów w ciągu roku leczonych z powodu siatkówczaka.”

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej dotyczącej pacjentów z retinoblastomą włączono następujące prace:

- 1 abstrakt konferencyjny Choi 2017 ;
- 2 badania opis przypadku: Choi 2015 i Vettenranta 2011

Najważniejsze informacje z odnalezionych badań przedstawiono poniżej:

Choi 2017

Skuteczność

U wszystkich 21 pacjentów (w tym u 3 pacjentów z siatkówczakiem), u których zastosowano GCSF w połączeniu z pleryksaforem w celu wyizolowania odpowiedniej liczby komórek procedura zakończyła się powodzeniem. Mediana liczby wyizolowanych komórek CD34 + wynosiła 10,65 (zakres 2,35-28,97) $\times 10^6$ / kg po 1 do 4 cyklach aferezy. Wykonano pięćdziesiąt sześć ASCT, w tym 14 przeszczepów tandemowych. Mediana wieku pacjentów, podczas wykonywania ASCT wynosiła 6 (zakres 3,7-22,4) lat. U wszystkich pacjentów w grupie, w której użyto konwencjonalne metody mobilizacji komórek wykonano wszczepienie. Dwóch pacjentów z grupy pleryksafor + GCSF zmarło z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej przed wszczepieniem płytek krwi, 1 pacjent zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia przed wszczepieniem neutrofilii i płytek krwi. Przeszczepienie komórek było zwykle szybsze w grupie w której użyto konwencjonalne metody mobilizacji, ale nie było statystycznie istotnej różnicy w porównaniu do grupy pleryksafor + GCSF, z wyjątkiem liczby ANC (powyżej $0,5 \times 10^9$ / L przez 3 kolejne dni, $p = 0,040$). ALC była niższa w grupie, w której mobilizację

przeprowadzono przy użyciu pleryksaforu i GCSF po jednym i sześciu miesiącach po ASCT, odpowiednio ($p < 0,001$, $p = 0,041$). Liczba komórek CD3, CD4 i CD8 była niższa w grupie pacjentów, u których zastosowano pleryksafor i GCSF, po jednym miesiącu po ASCT, odpowiednio ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p < 0,001$). Po roku od przeprowadzenia ASCT liczba komórek CD8 była niższa w grupie pleryksaforu + GCSF ($p = 0,016$), ale nie było statystycznych różnic w liczbie komórek CD3 i CD4 między grupami, odpowiednio ($p = 0,098$, $p = 0,473$). Nie było także istotnych różnic między grupami w zakresie całkowitego przeżycia (85,2% w grupie pleryksafor + GCSF i 68,8% w grupie, gdzie zastosowano konwencjonalne metody izolacji, $p = 0,496$) z medianą okresu obserwacji 22,7 (zakres 0,1-90,2) miesięcy.

Wnioski

Pacjenci, u których zastosowano pleryksafor i GCSF do izolacji komórek wykazywali tendencję do wolniejszego hematopoetycznego i immunologicznego powrotu do zdrowia, ale z biegiem czasu tendencja ta zanikała. Wyniki przeszczepów były podobne w obu porównywanych grupach. Pleryksafor w połączeniu z GCSF może być bezpiecznie stosowany i umożliwia większej liczbie pacjentów pediatrycznych możliwość skutecznego ASCT.

Choi 2015

Skuteczność

Badanie opisuje rzadki przypadek bardzo późnego nawrotu retinoblastomy u 6-miesięcznej dziewczynki, u której zdiagnozowano obustronnego siatkówczaka. Pacjentka osiągnęła pierwszą remisję po leczeniu chemioterapią neoadjuwantową, enukleacją prawego oka, miejscową laseroterapię lewego oka i chemioterapią uzupełniającą. Nawrót zewnątrzgałkowy z wieloma przerzutami zdiagnozowano u pacjentki w wieku 13 lat i 8 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia. Po 5 cyklach schematu CarDEC (karboplatyna 450 mg / m² przez 1 d, etopozyd 100 mg / m² przez 2 dni, doksorubicyna 30 mg / m² przez 1 dzień, cyklofosfamid 30 mg / kg przez 2 dni i winkrystyna 2 mg / m² przez 1 dzień) pacjentka otrzymała cyklofosfamid (1000 mg / m² przez 3 dni, etopozyd 150 mg / m² przez 3 dni) i filgrastym w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej. Jednakże liczba wyizolowanych komórek w celu przeprowadzenia ASCT była niewystarczająca. Zastosowanie pleryksaforu i filgrastymu umożliwiło izolację wystarczającej ilości komórek, aby wykonać ASCT. Podano wysokodawkową chemioterapię (karboplatyna 500 mg / m² w dniach 8, 7, 6, tiotepa 300 mg / m² w dniach 5, 4, 3 i etopozyd 250 mg / m² w dni 5, 4, 3), a następnie przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Po ASCT pacjentka była w stanie drugiej remisji z medianą okresu obserwacji wynoszącą 7 miesięcy.

Wnioski

Pacjenci, którzy byli leczeni z powodu rozległych siatkówczaków wymagają długoterminowej obserwacji niezbędnej do wczesnego wykrywania nawracającego siatkówczaka, nawet jeśli całkowita remisja została osiągnięta przez pierwsze kilka lat.

Vettenranta 2011

Skuteczność

W publikacji opisano przypadki 4 pacjentów, w tym 1 pacjenta z retinoblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem, jako terapię dodaną i przypadki 4 pacjentów wymagających re-mobilizacji komórek.

Pleryksafor jako terapia dodana do standardowej terapii (add-on)

Pierwszy pacjent (nr 1) to 4-letni chłopiec z obustronnym siatkówczakiem, leczony przed mobilizacją komórek, winkrystyną, etopozydem, i karboplatyną (6 cykli). Pacjent otrzymał także radioterapię miejscową (36 Gy). Pleryksafor został zastosowany jako terapia dodatkowa w połączeniu z cyklofosfamidem (3 g / m²) i GCSF (10 µg / kg) Pacjent otrzymał następnie dwukrotnie chemioterapię wysokimi dawkami zawierającymi topotekan, tiotepę i karboplatynę.

Wnioski

Autorzy wnioskuje, 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.

Bezpieczeństwo stosowania

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 Mozobil. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Parametr	Mozobil	
Substancja czynna	pleryksafor	
Założenia	Podczas 1 cyklu pacjent wykorzystuje 4 fio ki leku	
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość netto)	Obwieszczenie MZ / Komunikat DGL** (cena hurtowa brutto)
Oszacowany koszt 1 cyklu [PLN]	██████████	105 598,08

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

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych (od 1 do 3 pacjentów rocznie). 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 będzie poddany jednej próbie mobilizacji komórek, wykorzysta cztery fiołki leku (zgodnie ze Zleceniem MZ).

Wg opinii ekspertów klinicznych:

- prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to „pojedynczy pacjenci (wydaje się, że 1-3 na rok)”;
- prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) „liczba dzieci w Polsce u których lek ten może być stosowany przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych jest znikoma (1-3 rocznie)”;
- dr n. med. Wojciecha Hautza (Kierownik Kliniki Hematologii Oddziału Okulistyki, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka") liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to „1-2 osoby”.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia pleryksaforem wyniesie w omawianym wskazaniu (w skali roku):

- ██████████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 105,6 tys. PLN do 316,8 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 w określonych grupach pacjentów cierpiących na retinoblastomę schematu chemioterapii ogólnoustrojowej, po której następuje chemioterapia mieloablacyjna z ratowaniem komórek macierzystych.

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu są G-CSF lub G-SCF + CTH. Wg dr n. med. Wojciech Hautza „w przypadku rozsiewu siatkówczaka poza gałkę oczną w planie leczenia stosuje się wysoko-dawkową chemioterapię z następowym autoprzeszczepem komórek macierzystych szpiku.” Są to technologie aktualnie refundowane w Polsce. Zastosowanie pleryksaforu stanowiłoby najprawdopodobniej dodatek do już refundowanego w Polsce schematu postępowania terapeutycznego (po jego niepowodzeniu).

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 opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazują na możliwość stosowania jedynie pleryksaforu po niepowodzeniu terapii refundowanych w Polsce, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Mozobil.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 03.06.2019 r., PLD.46434.2271.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 03.06.2019 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, fiolka á 24mg/1,2 ml we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2).

Produkt leczniczy Mozobil nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu retinoblastoma (ICD-10: C69.2).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny

Siatkówczak to nowotwór jednego lub obydwu oczu, który występuje u małych dzieci. Jest to najczęstszy na świecie pierwotny nowotwór oczu. Co roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się około 350 przypadków tej choroby. Siatkówczak występuje u dzieci wszystkich ras, w równych proporcjach u chłopców i dziewczynek. Siatkówczak przeciętnie jest rozpoznawany w wieku 2,5 roku, gdy występuje w jednym oku oraz w wieku 1 roku, gdy występuje w obydwu oczach. Siatkówczak rozwija się w siatkówce, światłoczułej warstwie oka, dzięki której możliwe jest widzenie. Jeśli siatkówczak występuje tylko w jednym oku, nazywa się go siatkówczakiem jednostronnym, natomiast jeśli występuje w obydwu oczach – siatkówczakiem obustronnym. W większości przypadków (75%) występuje tylko w jednym oku (jednostronny), w pozostałych przypadkach (25%) – w obu oczach (obustronny). W przypadku większości (90%) pacjentów wywiad rodzinny nie wskazuje na występowanie tej choroby, a tylko w niewielkim odsetku (10%) siatkówczak występuje u innych członków rodziny. Nowoczesne metody leczenia siatkówczaka są wysoce skuteczne - w krajach rozwiniętych przeżywa około 98% leczonych dzieci, u większości jest możliwe zachowanie gałki ocznej, a często również użytecznego widzenia.

Rozpoznanie

Rozpoznanie siatkówczaka opiera się na badaniu wzornikiem ocznym pośrednim oraz wykonaniu USG gałki ocznej. Ważną rolę w diagnostyce pełni badanie rezonansem magnetycznym oraz tomografia komputerowa. W zależności od stanu klinicznego diagnostykę uzupełnia się o badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego, punkcję aspiracyjną szpiku, scyntyografię kości długich i czaszki, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Leczenie siatkówczaka jest złożonym procesem, w którym biorą udział lekarze specjaliści w wielu różnych dziedzinach, w skład których wchodzi: okuliści, onkolodzy, radiolodzy, anesteziolodzy, genetycy, patomorfologowie. Celem leczenia jest zachowanie życia dziecka, utrzymanie gałki ocznej oraz zachowanie jak najlepszego widzenia. Od stopnia zaawansowania wewnątrzgałkowego choroby zależy rodzaj wdrożonego leczenia i jego skuteczność.

Epidemiologia

Siatkówczak jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem oka (siatkówki) u dzieci. Częstość schorzenia szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. W 60% przypadków guz jest jednostronny, a średnia wieku rozpoznania wynosi 2 lata. 15% tych guzów jest wrodzonych. Retinoblastoma jest obustronna w około 40% przypadków, a średni wiek rozpoznania wynosi wtedy 1 rok. Wszystkie obustronne i jednostronne wieloogniskowe guzy są wrodzone. Odnotowano pewne różnice w zapadalności na ten typ nowotworu w różnych krajach. Częstość jest wyższa w krajach rozwijających się, w niektórych krajach Ameryki Środkowej i Południowej retinoblastoma jest najczęstszym litym guzem u dzieci. Zapadalność w Polsce nie jest znana.

Patogeneza

Retinoblastoma jest nowotworem uwarunkowanym genetycznie, związanym z mutacją antyonkogenu RB1 znajdującego się na chromosomie 13 w locus 13q14. Dziedziczy się autosomalnie dominująco z 90-95% penetracją. Paradoksalnie dodatni wywiad rodzinny występuje w około 6%, co spowodowane jest częstym spontanicznym pojawianiem się mutacji. U chorych z rodzinnym siatkówczakiem istnieje prawie 50% prawdopodobieństwo przekazania obciążającej mutacji potomstwu. Do wystąpienia choroby konieczna jest mutacja obu alleli, co zostało opisane przez amerykańskiego genetyka Alfreda Knudsona jako tzw. hipoteza dwóch uderzeń (ang. two hits). Przypadki rodzinne, w których jeden wadliwy allel jest dziedziczony stanowią około 40% stwierdzanych siatkówczaków; pozostałe 60% to przypadki sporadyczne, gdzie mutacje obu alleli zachodzą dopiero w czasie rozwoju osobniczego.

Obraz kliniczny

Najważniejszymi wczesnymi obawami guza siatkówki są leukokoria (biały refleks źreniczny) i zez. Leukokoria z początku jest niestała, widoczna nie pod każdym kątem i zależna od warunków oświetlenia podczas badania. Niekiedy objaw widoczny jest na zdjęciach z lampą błyskową (wygląda inaczej niż zwykły efekt czerwonych oczu). Inne spotykane w siatkówczaku objawy to rubeoza tęczówki, wysięk ropny w przedniej komorze oka (rzekomy ropostek – pseudohypopyon) albo wylew krwi do przedniej komory oka (krwistek – hyphaema), woloocze (buphthalmia), zapalenie tkanki łącznej oczodołu i wytrzeszcz (exophthalmus). Niekiedy siatkówczak jest długo bezobjawowy. Do rozsiewu nowotworu dochodzi za pośrednictwem naczyń

krwionośnych błony naczyniowej. Guz nacieka poza gałkę oczną przez nerw wzrokowy i drogą przestrzeni podpajęczynówkowej. Może też naciekać twardówkę i szerzyć się w obrębie oczodołu. Przerzuty stwierdza się w węzłach chłonnych przedusznych i szyjnych. Odległe przerzuty występują przede wszystkim do mózgu, kości czaszki i innych kości. Objawy kliniczne retinoblastoma zależą od typu wzrostu guza, czasu choroby, stopnia waskularyzacji guza oraz obecności zwapnień, rozsiewu do ciała szklistego, odwarstwienia siatkówki lub krwotoku.

Wyróżniamy trzy typy siatkówczaka:

- typ endofityczny – nowotwór rośnie do wnętrza gałki ocznej i jest widoczny w postaci białego lub białokremowego guzka uwypuklonego do ciała szklistego, przy czym naczynia siatkówki pokrywają jego powierzchnię. Wielkość guza może być bardzo różna: od zmian równej 1 średnicy tarczy nerwu wzrokowego do dużych guzów (do 2 cm średnicy tarczy nerwu wzrokowego) wypełniających prawie całą gałkę oczną. W niektórych przypadkach komórki nowotworowe mogą oderwać się od guza i przeniknąć do ciała szklistego. Widoczne są wówczas w postaci białych, małych kulek zawieszonych w cieple szklistym ponad siatkówką;
- typ egzofityczny – guz rozrasta się pod siatkówką i powoduje jej odwarstwienie wskutek gromadzenia się płynu przesiękowego w przestrzeni podsiatkówkowej. W niektórych przypadkach są widoczne ogniska zwapnień pod uniesioną siatkówką;
- typ rozsiany (nazywany też rozlanym) – charakteryzuje się rozsiewem komórek nowotworowych w cieple szklistym. Towarzyszy temu zazwyczaj płaski naciek w siatkówce. Obraz kliniczny może przypominać stan zapalny oka. Zmian guzowatych w siatkówce zazwyczaj wtedy nie widać. Ten typ siatkówczaka jest bardzo trudny do rozpoznania i odróżnienia go od zapalenia wnętrza gałki ocznej, występuje zwykle u starszych dzieci (5 lat).

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja siatkówczaka

Grupa	Nazwa skrócona	Cechy kliniczne
A	mały guz	– guz o średnicy <3 mm
B	większy guz obejmujący siatkówkę, okołotarczowy płyn podsiatkówkowy	– guz o średnicy >3 mm albo umiejscowiony w siatkówce (w odl. <3 mm od doteczki siatkówki), – przy tarczy nerwu wzrokowego (w odl. <1,5 mm od tarczy), – płyn podsiatkówkowy w odl. <3 mm od granicy guza
C	rozsiew miejscowy	– guz z towarzyszącymi zmianami: <ul style="list-style-type: none"> • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką w odl. <3 mm od granic guza • rozsiewem komórek nowotworowych do ciała szklistego w odl. <3 mm od granic guza, • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką i do ciała szklistego w odl. <3 mm od granic guza
D	rozsiew rozlany	– guz z towarzyszącymi zmianami: <ul style="list-style-type: none"> • płynem podsiatkówkowym w odl. >3 mm od granicy guza, • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką w odl. >3 mm od granic guza, • rozsiewem komórek nowotworowych do ciała szklistego w odl. >3 mm od granic guza, • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką i do ciała szklistego w odl. >3 mm od granic guza
E	zaawansowane zmiany	– guz obejmujący więcej niż 50% gałki a bo: <ul style="list-style-type: none"> • jaskra neowaskularna, • nieprzeziernie ośrodki optyczne po krwotoku do komory przedniej, ciała szklistego lub przestrzeni podsiatkówkowej, • naciek nerwu wzrokowego (do tyłu od blaszki siatkówki), naczyniówki (>2 mm), twardówki, oczodołu, komórki nowotworowe w komorze przedniej oka, • zanik gałki ocznej, • stan zapalny oczodołu spowodowany aseptyczną martwicą guza

Metody leczenia siatkówczaka

1. Chemiochirurgia tętnicy ocznej (OAC): OAC (czasem nazywana chemioterapią dotętniczną) to metoda obejmująca przejście przez tętnicę oczną w celu podania małych ilości leków do chemioterapii bezpośrednio do nowotworu w samym oku.

2. Chemioterapia doszkliskowa obejmuje wstrzykiwanie małych ilości leków do chemioterapii przez ścianę oka do ciała szklistego. Zabieg ten wykonuje się w warunkach ambulatoryjnych u dziecka poddanego znieczuleniu. Zazwyczaj leczenie stosuje się co miesiąc, przeciętnie 3–4 razy. Leczenie to zazwyczaj nie powoduje żadnego bólu, chociaż biała część oka może czasem przez kilka dni być zaczerwieniona.

3. Chemioterapia okołoczna: Chemioterapia okołoczna to metoda polegająca na wstrzykiwaniu leków do chemioterapii pod jedną z warstw tkanek otaczających oko. Igła nie jest wprowadzana do oka. Zamiast tego leki do chemioterapii opłukują zewnętrzną stronę oka i przechodzą przez ścianę do jego wnętrza. Leczenie to można stosować jednocześnie z innymi terapiami (chemiochirurgią tętnicy ocznej lub chemioterapią doszklistkową).

4. Laseroterapia to nieinwazyjne leczenie siatkówczaka. Może być przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych podczas badania dziecka w znieczuleniu. Laseroterapia bardzo skutecznie niszczy małe guzy siatkówczaka. Można ją również stosować w połączeniu z innymi opcjami leczenia do kontrolowania większych guzów. Ten typ leczenia zazwyczaj wykonuje się, skupiając niewidoczne światło przez źrenicę, kierując je do guza i wokół guza. Światło to powoli rozgrzewa guz i niszczy go. Laseroterapia zazwyczaj nie powoduje występowania bólu po zabiegu.

5. Krioterapia to kolejna terapia, która jest przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych podczas badania dziecka w znieczuleniu. Krioterapia polega na zamrażaniu małych guzów siatkówczaka. Można ją również stosować w połączeniu z innymi opcjami leczenia do kontrolowania większych guzów. Podobną do długopisu sondę umieszcza się delikatnie na twardówce obok guza i guz ulega zamrożeniu. Do zniszczenia wszystkich komórek nowotworowych konieczne może być kilkukrotne powtórzenie krioterapii.

6. Chemioterapia ogólnoustrojowa (chemioredukcja): W tej technice lek do chemioterapii podawany jest dożylnie lub przez wkłucie centralne. Lek dostaje się do krwiobiegu, a przepływając przez oko, powoduje zmniejszanie się guza. Ten proces nazywamy chemioredukcją. Chociaż chemioterapia ogólnoustrojowa może skutecznie powodować zmniejszanie się guza, rzadko sama powoduje wyleczenie siatkówczaka.

7. Płytki radioaktywne to krążki, które wydzielają promieniowanie, które zabija komórki guza siatkówczaka. Opracowano je w latach 30-tych XX wieku. Płytki wykonuje się indywidualnie dla każdego dziecka. Dziecko musi przebywać w szpitalu i konieczne jest przeprowadzenie dwóch operacji: pierwsza polega na wprowadzeniu płytki, a druga, po upływie 1–4 dni, na wyjęciu płytki. Chirurg umieszcza mały krążek promieniotwórczy na oku, aby zniszczyć guza(-y) siatkówczaka. Po zabiegu operacyjnym pacjenci otrzymują krople lub maść do oczu przez 3–4 tygodnie, aby zapobiegać zakażeniu i stanowi zapalnemu. Długoterminowe działania niepożądane mogą obejmować zaćmy, retinopatię popromienną (rozpad siatkówki, powodujący krwawienie i wysięk z siatkówki) oraz upośledzenie widzenia.

8. Enukleacja to chirurgiczne usunięcie samego oka. Od czasu opracowania chemiochirurgii tętnicy ocznej liczba przypadków, gdy konieczna jest enukleacja, uległa dramatycznemu zmniejszeniu. Mimo to enukleacja jest w dalszym ciągu dobrą opcją leczenia siatkówczaka zbyt zaawansowanego, aby można było zastosować chemiochirurgię tętnicy ocznej. Podczas enukleacji oko jest całkowicie usuwane.

Rokowanie

Opracowano kilka klasyfikacji klinicznych wewnątrzgałkowego siatkówczaka, z których dwie: klasyfikacja Reese'a i Ellswortha oceniająca szansę zachowania oka w przypadku radioterapii guza i klasyfikacja ABC, oceniająca szansę zachowania oka przy wdrożeniu nowszych terapii, używane są najczęściej. Niedawno zaproponowano nową klasyfikację (International Retinoblastoma Classification) oceniającą rokowanie w przypadku całego spektrum choroby, także guzów naciekających poza oczodół. Przeżywalność w przypadku samego siatkówczaka jest obecnie doskonała u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym guzem; w krajach zachodnich wskaźnik wyleczeń wynosi około 95%. Zachowanie widzenia w zajętej oku zależy od metody leczenia, objętości guza w momencie rozpoznania, relacji anatomicznej nowotworu do plamki żółtej i nerwu wzrokowego oraz wystąpienia ewentualnych efektów niepożądanych leczenia (zaćma, krwotok do ciała szklistego). Na wieloletnie przeżycie w dziedzicznej postaci siatkówczaka mają wpływ inne nowotwory związane z mutacjami w genie RB1. Niedawne badania wykazały, że po 50 latach od zdiagnozowania siatkówczaka inne nowotwory rozwijają się u 36% pacjentów z dziedziczną i u 5,7% pacjentów z niedziedziczną postacią guza. Leczenie pacjentów z dziedzicznym siatkówczakiem może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów w innych niż gałka oczna lokalizacjach, przez indukcję utraty heterozygotyczności w innych tkankach organizmu. Stwierdzono, że teleradioterapia u niemowląt i chemioterapia mogą mieć odległe następstwa w postaci wystąpienia wtórnych nowotworów. Najczęściej rozwijają się kościopochodne mięsaki czaszki i kości długich, mięsaki tkanek miękkich, czerniak złośliwy skóry, guzy mózgu, raki sutka i płuc.

Źródła: Castillo, BV, Kaufman, L. *Pediatric tumors of the eye and orbit*. „Pediatr Clin North Am”. 50. 1, s. 149-172, 2003. .

Jerzy Stachura, Wenancjusz Domagała: *Patologia znaczy słowo o chorobie*. Kraków: Wydawnictwo PAU, 2003, s. 422-424. \Aerts, I, Lumbroso-Le Rouic, L, Marion Gauthier-Villars, M, Brisse, H, Doz, F, Desjardins, L. *Retinoblastoma*. „Orphanet Journal of Rare Diseases”. 1. 31, 2006.

Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012 Apr;33(2):80-8.

<https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/chorobysiatkowki/94455,siatkowczak> [dostęp: 25.06.2019 r.]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. 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	Retinoblastoma (ICD-10: C69.2)
Dawkowanie	Dobowa dawka pleryksaforu wynosi 0,24 mg/kg mc.
Droga podania	Produkt podaje się we wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym GCSF. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Mozobil zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pleryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnik ka-1 α (SDF-1 α , 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 3. 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 (GCSF) 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"> 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]

Wskazania rejestracyjne dla leku Mozobil nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. retinoblastoma (ICD-10: C69.2).

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski 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.

Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Tabela 4. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
W przypadkach opornych lub nawrotowych duże prawdopodobieństwo progresji choroby nowotworowej, prowadzące do zgonu. Dla takich pacjentów szansą jest chemioterapia wysokodawkowa i przeszczepienie komórek krwiotwórczych, poprzedzona separacją (aferezą) komórek krwiotwórczych. Bez skutecznej aferezy nie ma możliwości wykonania przeszczepienia.	W przypadku niemożności przeprowadzenia skutecznej aferezy nie ma możliwości wykonania przeszczepienia. Wtedy szansą może być zastosowanie pleryksaforu (Mozobil). Użycie tego leku może być jedyną szansą na dalsze skuteczne leczenie.
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
Zastosowanie Mozobilu ogranicza się do chorych, u których mobilizacja komórek macierzystych jest niewystarczająca, a szczególnie u chorych, u których stosowana wcześniej była intensyfikowana chemioterapia lub maksymalna liczba krążących komórek macierzystych jest mniejsza niż 20/mikrolitr.	(...) Użycie Mozobilu w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych przed autologicznym przeszczepieniem jest zasadne.
Dr. n. med. Wojciech Hautz Kierownik Kliniki Hematologii, Oddziału Okulistyki Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	
Przeżycie leczonych pacjentów z powodu siatkówczaka wynosi ok 98%.	W przypadku rozsiewu siatkówczaka poza gałkę oczną w planie leczenia stosuje się wysokodawkową chemioterapię z następowym autoprzeszczepem komórek macierzystych szpiku. W mobilizacji komórek macierzystych zastosowanie ma produkt leczniczy Mozobil.

Tabela 5. Technologie opcjonalne

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej					
GCSF	kilku	kilku	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Postępowanie standardowe
GCSF + chemioterapia	kilku	kilku	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Postępowanie standardowe
GCSF + chemioterapia + pleryksafor		Pojedynczy pacjenci (wydaje się, że 1-3 na rok)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nie ma publikacji poświęconej retinoblastoma.

Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Według opinii prof. dr hab. n. med. Jan Styczyńskiego „Sytuacja jest tak rzadka (ze względu na to, że retinoblastoma jest rzadkim nowotworem; jeszcze rzadsze są wskazania do przeszczepiania komórek krwiotwórczych w tej chorobie, a jeszcze rzadsze sytuacje w których nie będzie można przeprowadzić aferezy komórkowej). Nie ma żadnej publikacji dotyczącej zastosowania pleryksaforu u pacjentów z retinoblastoma. Są natomiast dowody naukowe pokazujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pleryksaforu u pacjentów z innymi guzami litymi.

Natomiast Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak podkreśla, iż „ (...) Mozobil jest skutecznie i bezpiecznie stosowany także u pacjentów z innymi nowotworami, w tym u dzieci, choć nie w retinoblastoma.(...) użycie

Mozobilu w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych przed autologicznym przeszczepieniem jest zasadne, także u pacjentów z retinoblastomą i powinno być finansowane ze środków publicznych". Co więcej ekspert nadmienia, że „liczba dzieci w Polsce u których lek ten może być stosowany przed autologicznym przeszczepem komórek jest znikoma (1-3 rocznie), a tym samym wydatkowanie pieniędzy ze środków publicznych stosunkowo niewielkie”.

Dr. n. med. Wojciech Hautz zaznacza, „że leczenie tym preparatem dotyczy wąskiej grupy pacjentów z siatkówczakiem, u których stwierdza się rozsiew poza gałkowy.(...) Lek Mozobil będzie miał zastosowanie dla bardzo wąskiego grona maksymalnie kilku pacjentów w ciągu roku leczonych z powodu siatkówczaka.”

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: retinoblastoma wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.06.2019 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 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z retinoblastomą oczekujących na mobilizację komórek macierzystych przed autologicznym przeszczepieniem	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Mozobil, (pleryksafor)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowolny 	<ul style="list-style-type: none"> brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 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 retinoblastomą włączono:

- 1 abstrakt konferencyjny Choi 2017 ;
- 2 opisy przypadków: Choi 2015; Vettenranta 2011

Dodatkowo, na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informację o planowanym badaniu oceniającym zastosowanie pleryksaforu u onkologicznych pacjentów pediatrycznych i osób do 30 r.ż. „Stem Cell Harvesting Using GCSF Plus Plerixafor, in First -Line, for Heavily Pre-Treated Pediatric Oncology Patients. (GCSF)”. Zakończenie badania jest planowane na luty 2020r. Sponsorem badania jest firma Sanofi Company i Tel-Aviv Sourasky Medical Center.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006225?cond=Stem+Cell+Harvesting+Using+GCSF+Plus+Plerixafor%2C+in+First+Line%2C+for+Heavily+Pre-+Treated+Pediatric+Oncology+Patients.+%28GCSF%29&rank=1> [dostęp: 19.06.2019r.]

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Choi 2017 Źródło finansowania: Brak danych	<p>Cel: Porównanie przeszczepów, hematopoetycznego i immunologicznego powrotu do zdrowia i wyników po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) u pacjentów, u których zastosowano procedurę do izolacji komórek z użyciem pleryksaforu i czynnika wzrostu kolonii granulocytów (GCSF) w porównaniu z pacjentami, u których użyto konwencjonalne metody izolacji.</p> <p>Rodzaj badania: badanie retrospektywne (wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego)</p> <p>Interwencja: pleryksafor w połączeniu z GCSF. Pacjenci otrzymywali GCSF (10 µg / kg) przez 4 dni, Następnie podawano podskórnie pleryksafor (240 ug / kg) i GCSF (10 ug / kg), 10 i 2 godziny przed każdą aferezą. Izolacja z użyciem pleryksaforu i GCSF została przeprowadzona u pacjentów, u których wcześniej nie udało się wyizolować odpowiedniej liczby komórek macierzystych krwi obwodowej stosując chemioterapię i GCSF.</p>	<p>Kryteria włączenia: Dzieci leczone w latach 2009–2016 wysokodawkową chemioterapią (HDC) i ASCT w Seoul National University Children's Hospital.</p> <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p> <p>Liczba pacjentów: 233 pacjentów z Seoul National University Children's Hospital. Pacjenci byli leczeni w latach 2009–2016 wysokodawkową chemioterapią (HDC) i ASCT. U 21 osób zastosowano pleryksafor i GCSF, u 212 pacjentów wykorzystano konwencjonalne metody mobilizacji komórek. Wśród 21 osób u których wykorzystano pleryksafor i GCSF rozpoznano obejmowało: kostniakomięsaka u 14 osób, guza mózgu u 10 osób, chłoniaka u 6 osób, nerwiaka niedojrzałego u 5 osób, mięsaka Ewinga u 4 osób i siatkówczaka u 3 osób.</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeszczepienie neutrofilii i płytek krwi bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) bezwzględna liczba limfocytów (ALC) liczba płytek i stężenie hemoglobiny liczba CD3, CD4, CD8
Choi 2015 Źródło finansowania: grant nr 14172MFDS178 z Ministry of Food and Drug Safety otrzymany w 2014 r.	<p>Cel: Długookresowa ocena pacjenta po HDC w celu oceny czasu nawrotu po leczeniu</p> <p>Rodzaj badania: opis przypadku.</p> <p>Okres obserwacji: 13 lat i 8 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia</p> <p>Interwencja: Różne schematy chemioterapii, pleryksafor w połączeniu z filgrastimem</p>	<p>Liczba pacjentów: Pacjentka w wieku 6 miesięcy z rozpoznaniem retinoblastomy w obu oczach.</p>	Mobilizacja komórek macierzystych wystarczająca do ASCT
Vettenranta 2011 Źródło finansowania: brak danych	<p>Cel: Ocena skuteczności zastosowania pleryksaforu w połączeniu z GCSF jako dodatkowej (II linii) metody mobilizacji oraz re-mobilizacji komórek macierzystych</p> <p>Rodzaj badania: serie przypadków.</p> <p>Interwencja: pleryksafor w połączeniu z GCSF 10 µg/kg i cyklofosfamidem 3 g/m²</p>	<p>Kryteria włączenia: Brak</p> <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p> <p>Liczba pacjentów: 4 pacjentów, w tym 1 z retinoblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem jako terapię dodaną i 4 pacjentów wymagających re-mobilizacji komórek</p>	Mobilizacja bądź re-mobilizacja komórek macierzystych

ASCT- autologiczny przeszczep komórek macierzystych; 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 (opis serii przypadków, dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego).
- Przed zastosowaniem terapii pleryksaforem w połączeniu z GCSF, pacjenci stosowali różne preparaty w celu mobilizacji komórek.
- Tylko w 1 publikacji zdawkowo wspomniano na temat bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
- W części badań brak informacji na temat dawki pleryksaforu zastosowanej u pacjentów.
- W niektórych badaniach stosowano pleryksafor w połączeniu z GCSF i cyklofosfamidem bądź pleryksafor w połączeniu z filgrastimem.

6.3 Wyniki

6.3.1. Badania pierwotne

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Choi 2017

Skuteczność

U wszystkich 21 pacjentów (w tym u 3 z siatkówczakiem), u których zastosowano GCSF w połączeniu z pleryksaforem w celu wyizolowania odpowiedniej liczby komórek procedura zakończyła się powodzeniem. Mediana liczby wyizolowanych komórek CD34 + wynosiła $10,65$ (zakres $2,35$ - $28,97$) $\times 10^6$ / kg po 1 do 4 cyklach aferezy. Wykonano pięćdziesiąt sześć ASCT, w tym 14 przeszczepów tandemowych. Mediana wieku pacjentów, podczas wykonywania ASCT wynosiła 6 (zakres 3,7-22,4) lat. U wszystkich pacjentów w grupie, w której użyto konwencjonalne metody mobilizacji komórek wykonano wszczepienie. Dwóch pacjentów z grupy pleryksafor + GCSF zmarło z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej przed wszczepieniem płytek krwi, 1 pacjent zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia przed wszczepieniem neutrofilii i płytek krwi. Przeszczepienie komórek było zwykle szybsze w grupie w której użyto konwencjonalne metody mobilizacji, ale nie było statystycznie istotnej różnicy w porównaniu do grupy pleryksafor + GCSF, z wyjątkiem liczby ANC (powyżej $0,5 \times 10^9$ / L przez 3 kolejne dni, $p = 0,040$). ALC była niższa w grupie, w której mobilizację przeprowadzono przy użyciu pleryksaforu i GCSF po jednym i sześciu miesiącach po ASCT, odpowiednio ($p < 0,001$, $p = 0,041$). Liczba komórek CD3, CD4 i CD8 była niższa w grupie pacjentów, u których zastosowano pleryksafor i GCSF, po jednym miesiącu po ASCT, odpowiednio ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p < 0,001$). Po roku od przeprowadzenia ASCT liczba komórek CD8 była niższa w grupie pleryksaforu + GCSF ($p = 0,016$), ale nie było statystycznych różnic w liczbie komórek CD3 i CD4 między grupami, odpowiednio ($p = 0,098$, $p = 0,473$). Nie było także istotnych różnic między grupami w zakresie całkowitego przeżycia (85,2% w grupie pleryksafor + GCSF i 68,8% w grupie, gdzie zastosowano konwencjonalne metody izolacji, $p = 0,496$) z medianą okresu obserwacji 22,7 (zakres 0,1-90,2) miesięcy.

Wnioski

Pacjenci, u których zastosowano pleryksafor i GCSF do izolacji komórek wykazywali tendencję do wolniejszego hematopoetycznego i immunologicznego powrotu do zdrowia, ale z biegiem czasu tendencja ta zanikała. Wyniki przeszczepów były podobne w obu porównywanych grupach. Pleryksafor w połączeniu z GCSF może być bezpiecznie stosowany i umożliwia większej liczbie pacjentów pediatrycznych możliwość skutecznego ASCT.

Choi 2015

Skuteczność

Badanie opisuje rzadki przypadek bardzo późnego nawrotu retinoblastomy u 6-miesięcznej dziewczynki, u której zdiagnozowano obustronny siatkówczaka. Pacjentka osiągnęła pierwszą remisję po leczeniu chemioterapią neoadjuwantową, enukleacją prawego oka, miejscową laseroterapią lewego oka i chemioterapią uzupełniającą. Nawrót zewnątrzgałkowy z wieloma przerzutami zdiagnozowano u pacjentki w wieku 13 lat i 8 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia. Po 5 cyklach schematu CarDEC (karboplatyna 450 mg / m^2 przez 1 d, etopozyd 100 mg / m^2 przez 2 dni, doksorubicyna 30 mg / m^2 przez 1 dzień, cyklofosfamid 30 mg / kg przez 2 dni i winkrystyna 2 mg / m^2 przez 1 dzień) pacjentka otrzymała cyklofosfamid (1000 mg / m^2 przez 3 dni, etopozyd 150 mg / m^2 przez 3 dni) i filgrastym w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej. Jednakże liczba wyizolowanych komórek w celu przeprowadzenia ASCT była niewystarczająca.

Zastosowanie pleryksaforu i filgrastymu umożliwiło izolację wystarczającej ilości komórek, aby wykonać ASCT. Podano wysokodawkową chemioterapię (karboplatyna 500 mg / m² w dniach 8, 7, 6, tiotepa 300 mg / m² w dniach 5, 4, 3 i etopozyd 250 mg / m² w dni 5, 4, 3), a następnie przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Po ASCT pacjentka była w stanie drugiej remisji z medianą okresu obserwacji wynoszącą 7 miesięcy.

Wnioski

Pacjenci, którzy byli leczeni z powodu rozległych siatkówczaków wymagają długoterminowej obserwacji niezbędnej do wczesnego wykrywania nawracającego siatkówczaka, nawet jeśli całkowita remisja została osiągnięta przez pierwsze kilka lat.

Vettenranta 2011

Skuteczność

W publikacji opisano przypadki 4 pacjentów, w tym 1 pacjenta z retinoblastomą, u których zastosowano terapię pleryksaforem, jako terapię dodaną i przypadki 4 pacjentów wymagających re-mobilizacji komórek.

Pleryksafor jako terapia dodana do standardowej terapii (add-on)

Pierwszy pacjent (nr 1) to 4-letni chłopiec z obustronnym siatkówczakiem, leczony przed mobilizacją komórek, winkrystyną, etopozydem, i karboplatyną (6 cykli). Pacjent otrzymał także radioterapię miejscową (36 Gy). Pleryksafor został zastosowany jako terapia dodatkowa w połączeniu z cyklofosfamidem (3 g / m²) i GCSF (10 µg / kg). Pacjent otrzymał następnie dwukrotnie chemioterapię wysokimi dawkami zawierającymi topotekanę, tiotepę i karboplatynę.

Tabela 8. Pleryksafor jako terapia dodana [Vettenranta 2011]

Pt No.	Plerixafor (mg/kg)	WBC post 1st dose of Plerixafor (fold)	CD34 ⁺ cell count prior to Plerixafor	Yield of CD34 ⁺ cells	WBC post 2nd dose of Plerixafor (fold)	CD34 ⁺ cell count following Plerixafor	Number of aphereses	Total yield of CD34 ⁺ cells	Time to CD34 peak (days)
1	0.24	4.6	18 × 10 ⁶ /L	15 × 10E6/kg	NA	149 × 10 ⁶ /L	1	18.8 × 10E6/kg	11
2	0.24	10	0 × 10 ⁶ /L	0	4.0	1.4 × 10 ⁶ /L	2	0.1 × 10E6/kg	12
3	0.24	43	0 × 10 ⁶ /L	0.1 × 10E6/kg	1.4	0.01 × 10 ⁶ /L	2	0.1 × 10E6/kg	10
4	0.22	1.2	73 × 10 ⁶ /L	2.8 × 10E6/kg	NA	73 × 10 ⁶ /L	1	2.8 × 10E6/kg	5

Pacjent z retinoblastomą został oznaczony numerem 1.

Wnioski

Autorzy wnioskują, że nie u wszystkich dzieci można zwiększyć wydajność izolacji komórek CD34+ stosując pleryksafor. Jednak w przypadku re-mobilizacji użycie pleryksaforu jako jedyne preparatu mobilizującego komórki skutkowało wyizolowaniem wystarczającej (akceptowalnej) ilości (> 2 X 10⁶ / kg) komórek CD34+ w większości przypadków. Nie stwierdzono znaczących zdarzeń niepożądanych spowodowanych przeszczepem komórek u pacjentów.

7. Bezpieczeństwo stosowania

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 (≥1/10) należą: nudności, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 9. Działania niepożądane wymienione w ChPL Mozobil

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznaną	Splenomegalia, pęknięcie śledziony**
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne*, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania*
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
	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 okołogałkowy (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 wniosek 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 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.05.2019 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 $\geq 10 \mu\text{g/kg}$ jeśli stosowany sam lub $\geq 5 \mu\text{g/kg}$ 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 (brak wymienienia w dokumencie retinoblastomy – ICD-10 C69.2).

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

Wg Komunikatów DGL 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 okres od stycznia 2018 r. do lutego 2019 r., oszacowano rzeczywisty koszt NFZ ponoszony 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 4 fiolek leku oraz 1 cyklu leczenia, wskazana wartość netto 1 fioleki 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 4 fioleki leku (zgodnie ze Zleceniem MZ). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Dane kosztowe technologii wnioskowanej

Parametr	Mozobil	
Substancja czynna	pleryksafor	
Założenia	Podczas 1 cyklu pacjent wykorzystuje 4 fioleki leku	
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość netto)	Obwieszczenie MZ / Komunikat DGL** (cena hurtowa brutto)
Oszacowany koszt 1 cyklu [PLN]	[REDAKTOWANE]	105 598,08

**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 (od 1 do 3 pacjentów rocznie). 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 będzie poddany jednej próbie mobilizacji komórek, wykorzysta cztery fiołki leku (zgodnie ze Zleceniem MZ). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Wg opinii ekspertów klinicznych:

- prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to „pojedynczy pacjenci (wydaje się, że 1-3 na rok)”;
- prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) „liczba dzieci w Polsce u których lek ten może być stosowany przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych jest znikoma (1-3 rocznie)”;
- dr n. med. Wojciecha Hautza (Kierownik Kliniki Hematologii Oddziału Okulistyki, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka") liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to „1-2 osoby”.

Tabela 11. Wpływ na wydatki płatnika publicznego – wyniki (w skali roku)

Parametr	Wartość	
	Zlecenie MZ (wartość netto)	Obwieszczenie MZ / Komunikat DGL* (cena hurtowa brutto)
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 1** [tys. PLN]	■	105,6
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 3** [tys. PLN]	■	316,8

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

**Na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia pleryksaforem wyniesie w omawianym wskazaniu (w skali roku):

- ■ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 105,6 tys. PLN do 316,8 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>);
- 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);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące jednostki chorobowej: retinoblastoma).

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)
- American Association of Oncologists and Ophthalmic Pathologists (AAOOP);
- American Academy of Ophthalmology (AAO);
- European Society of Ophthalmology (ESO);
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO);
- European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO);
- International Society Paediatric Oncology (ISOP);

Wyszukiwanie przeprowadzono 17-18.06.2019 r. Dodatkowo przedstawiono zaktualizowane rekomendacje, dotyczące transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, opracowane przy tworzeniu raportu nt. zastosowaniu pleryksaforu w leczeniu neuroblastomy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (Zlecenie 2/2019 w BIP AOTMiT). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne dotyczące leczenia retinoblastomy	
<p>NCI 2019 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia retinoblastomy. Przegląd opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu retinoblastomy. Należy rozważyć rozsądne połączenie dostosowanych do ryzyka następujących opcji terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enukleacja • Terapia miejscowa (krioterapia, laseroterapia i brachyterapia) • Chemioterapia systemowa • Chemioterapia dotętnicza • Chemioterapia do ciała szklanego • Chemioterapia podspojówkowa • Radioterapia (EBRT, ang. external-beam radiation therapy - radioterapia przy użyciu wiązki zewnętrznej i brachyterapia) <p>Poniżej wymieniono postacie choroby, w których stosuje się chemioterapię ogólnoustrojową, a następnie chemioterapię mieloablacyjną i ratowanie komórek macierzystych (ang. stem cell rescue).</p> <p><u>Retinoblastoma pozagąłkowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba ośrodkowego układu nerwowego (chemioterapia systemowa i ukierunkowana na OUN; chemioterapia ogólnoustrojowa, a następnie chemioterapia mieloablacyjna i ratowanie komórek macierzystych); • retinoblastoma trójłateralna (chemioterapia ogólnoustrojowa, a następnie chemioterapia mieloablacyjna i ratowanie komórek macierzystych; chemioterapia ogólnoustrojowa, po której następuje operacja i radioterapia);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> retinoblastoma z przerzutami pozaczaszkowymi (chemioterapia ogólnoustrojowa, a następnie chemioterapia mieloablacyjna z ratowaniem komórek macierzystych i radioterapia [poziom dowodów: 3iiA*]) <p>Postępowa lub nawracająca retinoblastoma pozagałkowa (chemioterapia ogólnoustrojowa i radioterapia w przypadku choroby zlokalizowanej w oczodole; chemioterapia ogólnoustrojowa, po której następuje chemioterapia mieloablacyjna z ratowaniem komórek macierzystych i radioterapia w przypadku choroby zlokalizowanej poza oczodołem).</p> <hr/> <p>* https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment [dostęp: 18.06.2019 r.]</p>
<p>SIOP-PODC 2013 (Międzynarodowe) <u>Źródło finansowania:</u> Fund for Ophthalmic Knowledge</p>	<p>Zalecenia dotycząca leczenia siatkówczaka w krajach rozwijających się.</p> <p>W wytycznych, w których brano pod uwagę stosownie się do zaleceń przez rodziców dziecka, wskazano, że w krajach o wyższym – średnim dochodzie (ang. upper–middle income), w przypadku retinoblastomy z przerzutami (jednostronnej lub dwustronnej) zaleca się chemioterapię neoadjuwantową, po której następuje miejscowa kontrola i konsolidacja za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i autologiczne ratowanie hematopoetycznych komórek macierzystych (u pacjentów odpowiadających; poziom 3iiA#)</p> <hr/> <p>#National Cancer Institute PDQ1 Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies. Last update 08/26/2010, accessed 11/02/2012. In Edition Bethesda: National Cancer Institute 2012.</p>
<p>CRBS 2009 (Kanada) <u>Źródło finansowania:</u> Childhood Cancer Foundation, Candlelighters Canada, the Pediatric Oncology Group of Ontario i Canadian Ophthalmological Society.</p>	<p>Wytyczne dotyczą krajowej strategii opieki nad pacjentami z retinoblastomą.</p> <p>Zalecenia terapeutyczne. Choroba zlokalizowana pozagałkowo (wybrane, dotyczące przeszczepu komórek macierzystych):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się leczenie choroby przerzutowej i pozagałkowej (oczodołowej) w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne [Konsensus[§]]. Zaleca się, aby protokoły leczenia pozagałkowej postaci retinoblastomy ogólnie obejmowały, ale nie ograniczały się wyłącznie do, m.in.: napromieniowania oczodołu w przypadku nawrotu po enukleacji; chemioterapię systemową; przeszczep komórek macierzystych / szpiku kostnego po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na chemioterapię systemową oraz chemioterapię dokanałową w przypadku choroby OUN z rozprzestrzenianiem choroby do opon mózgowych [poziom dowodów: 2[§]]. Jeżeli przerzuty retinoblastomy są obecne w szpiku kostnym, kościach, innych organach lub tkankach, zaleca się enukleację oka, adjuwantową chemioterapię i przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na chemioterapię [poziom dowodów: 2[§]]. Jeżeli retinoblastoma jest obecna także w oczodole, w ciętym końcu nerwu wzrokowego, skrzyżowaniu wzrokowym (łac. chiasma opticum) lub mózgu zaleca się enukleację oka, chemioterapię adjuwantową, przedłużone dawki chemioterapii dooponowej, napromieniowanie zaangażowanych tkanek, a następnie przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na chemioterapię [poziom dowodów: 2[§]]. Jeżeli komórki nowotworowe retinoblastomy znajdują się w płynie mózgowo-rdzeniowym, zaleca się enukleację oka, chemioterapię adjuwantową, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na chemioterapię i okresową chemioterapię dooponową przez trzy lata [Konsensus[§]]. <hr/> <p>[§]Poziom dowodów opracowano na podstawie: Canadian Medical Association Handbook on Clinical Practice Guidelines oraz Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument.</p>
Wytyczne dotyczące transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych	
<p>NCI 2019a (USA) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute</p>	<p>Wytyczne dotyczą przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u dzieci.</p> <p>Najczęstsze wskazania do autologicznego przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> neuroblastona - grupa wysokiego ryzyka; nawrót chłoniaka Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego; wysokiego ryzyka i nawracające guzy mózgu; nawrotowe lub oporne guzy zarodkowe. <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 pleryksaforu).</p>
<p>PTOK 2013 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Źródła krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Komórki macierzyste z krwi obwodowej:</p> <p>Krew obwodowa stanowi współcześnie najczęściej wykorzystywane źródło krwiotwórczych komórek macierzystych do transplantacji (autoHSCT — 99% i alloHSCT — 70%). W stanie spoczynkowym ich liczba we krwi jest jednak bardzo mała. Zgromadzenie materiału wystarczającego do transplantacji wymaga uprzedniej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>stymulacji dawcy (mobilizacji), do czego wykorzystuje się czynnik 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 się: długotrwałe stosowanie CTH z zastosowaniem leków mielotoksycznych (np. melfalanu, analogów puryn, platynowców) oraz stosowanie leków immunomodulujących, RTH obejmującej obszary krwiotworzenia i 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 wyborze dawcy decydują rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynniki 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 chemiowrażliwym nawrotem choroby. Z kolei autoHSCT jest standardową metodą leczenia wybranych pacjentów z mięsakiem Ewinga i nerwiakiem zarodkowym.</p>

CRBS – Canadian Retinoblastoma Society; **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 3 organizacji dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na retinoblastomę. We wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jeden z elementów leczenia pacjentów z grup wysokiego ryzyka wymienia się przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych. W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do zastosowania pleryksaforu w omawianym wskazaniu.

W zaleceniach PTOK 2013 oraz NCI 2019a, dotyczących transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych wskazuje się na możliwość stosowania pleryksaforu u pacjentów, u których mobilizacja komórek nastąpiła niedostatecznie po uprzednim zastosowaniu G-CSF. W wytycznych tych nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania pleryksaforu w omawianej jednostce chorobowej.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

W odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania w określonych grupach pacjentów cierpiących na retinoblastomę schematu chemioterapii ogólnoustrojowej, po której następuje chemioterapia mieloablacyjna z ratowaniem komórek macierzystych.

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu są G-CSF lub G-CSF + CTH. Wg dr n. med. Wojciech Hautza „w przypadku rozsiewu siatkówczaka poza gałkę oczną w planie leczenia stosuje się wysoko-dawkową chemioterapię z następowym autoprzeszczepem komórek macierzystych szpiku.” Są to technologie aktualnie refundowane w Polsce. Zastosowanie pleryksaforu stanowiłoby najprawdopodobniej dodatek do już refundowanego w Polsce schematu postępowania terapeutycznego (po jego niepowodzeniu).

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 opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazują na możliwość stosowania jedynie 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 13. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr. n. med. Wojciech Hautz Kierownik Kliniki Hematologii, Oddziału Okulistyki Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów) G-SCF + chemioterapia G-SCF + chemioterapia + pleryksafor	-
Technologia najtańsza	G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów)	-
Technologia najskuteczniejsza	G-SCF + chemioterapia + pleryksafor	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Wysoki koszt leku. Jednak tylko pojedynczy pacjenci z retinoblastoma, mogą potrzebować tego leku.	W standardowym leczeniu siatkówczaka stosuje się chemioterapię dożylną, miejscową chemioterapię dotętniczą oraz doszkliskową, brachyterapię, termoterapię, krioterapię. Wszystkie ww. metody leczenia są w pełni refundowane przez NFZ.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	W przypadku tej choroby chodzi o pojedynczych pacjentów w skali roku, w celu zastosowania przez aferezę komórkową u pacjentów po chemioterapii przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych, u których nie można przeprowadzić aferezy ze względu na małą wydolność szpiku kostnego, po nieskuteczności zastosowania G-CSF i tzw. chemioterapii mobilizującej	Pacjenci z siatkówczakiem mają w pełni refundowane leczenie przez NFZ, a leczenie jest wdrażane natychmiast po postawieniu rozpoznania.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Ze względu na wysoki koszt leku, należy umożliwić wykorzystanie jednej fiołki leku do kilku podań (tj. 1 do maksymalnie 4) u pacjenta pediatrycznego (tj. z retinoblastoma, ale także z innymi guzami np. neuroblastoma, mięsak Ewinga).	Lek Mozobil będzie stosowany dla bardzo wąskiej grupy kilku pacjentów rocznie, u których stwierdza się rozsiew pozagałkowy nowotworu. Nie stwierdzam potencjalnych problemów związanych z zastosowaniem leczenia przy pomocy preparatu Mozobil.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę możliwości nadużyć. Standardowe postępowanie (tj. G-CSF ± chemioterapia) jest prostsze i zazwyczaj wystarczająco skuteczne.	Ze względu na konieczność zastosowania leku Mozobil dla bardzo wąskiej grupy pacjentów leczonych z powodu siatkówczaka nie stwierdzam potencjalnych zagrożeń związanych z refundacją.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	W przypadku niemożności przeprowadzenia skutecznej aferezy nie ma możliwości wykonania przeszczepienia. Wtedy szansą może być zastosowanie pleryksaforu (Mozobil). Użycie tego leku może być jedyną szansą na dalsze skuteczne leczenie.	Lek Mozobil będzie stosowany dla bardzo wąskiego grona maksymalnie kilku pacjentów w ciągu roku leczonych z powodu siatkówczaka.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie skorzystają pacjenci, jeśli nie będzie dla nich refundacji leku.	jw.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr. n. med. Wojciech Hautz Kierownik Kliniki Hematologii, Oddziału Okulistyki Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Sytuacja jest tak rzadka (ze względu na to, że retinoblastoma jest rzadkim nowotworem; jeszcze rzadsze są wskazania do przeszczepiania komórek krwiotwórczych w tej chorobie, a jeszcze rzadsze sytuacje w których nie będzie można przeprowadzić aferezy komórkowej). Nie ma żadnej publikacji dotyczącej zastosowania pleryksaforu u pacjentów z retinoblastoma. Są natomiast dowody naukowe pokazujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pleryksaforu u pacjentów z innymi guzami litymi.	Nie
Inne uwagi.	Popieram zasadność terapii ratunkowej w tym wskazaniu.	--

Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak: „Uważam, że użycie Mozobili w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych przed autologicznym przeszczepieniem jest zasadne, także u pacjentów z retinoblastoma i powinno być finansowane ze środków publicznych. (...) Wszystko to przemawia za tym, że rekomenduję możliwość zastosowania Mozobilu w przygotowaniu do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych u pacjentów z retinoblastoma.”

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Choi 2017	Jung Yoon Choi, Hyoung Jin Kang, Kyung Taek Hong, Che Ry Hong, Kyung Duk Park and Hee Young Shin. Hematopoietic, Immune Recovery and Outcomes after Autologous Stem Cell Transplantation Following Plerixafor Plus G-CSF Versus Chemotherapy and G-CSF Based Mobilization in Pediatric Patients. <i>Blood</i> 2017 130:2020;
Choi 2015	Choi JY, Kang HJ, Lee JW et al. Very late relapse of bilateral retinoblastoma. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2015 May;37(4):e264-7.
Vettenranta 2012	Vettenranta K, Möttönen M, Riikonen P. The use of plerixafor in harvesting autologous stem cells in the pediatric setting. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2012 Jul 15;59(1):197-8.
Wytyczne kliniczne	
CRBS 2009	Canadian Retinoblastoma Society. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide Clinique canadien. <i>Can J Ophthalmol.</i> 2009;44 Suppl 2:S1-88. https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(09)80179-8/pdf [dostęp: 19.06.2019 r.]
NCI 2019	PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Retinoblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 06/13/2019. Available at: https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/hp/retinoblastoma-treatment-pdq . [dostęp: 18.06.2019 r.] [PMID: 26389442]
NCI 2019a	PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Hematopoietic Cell Transplantation. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 10/04/2019. Available at: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-hct-hp-pdq . [PMID: 26389503]. [dostęp: 19.06.2019 r.]
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Sebastian Giebel. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_15_Transplantacja_20130301.pdf [dostęp: 18.06.2019 r.]
SIOP-PODC 2013	Chantada G, Luna-Fineman S, Sitorus RS, Kruger M, Israels T, Leal-Leal C, Bakhshi S, Qaddoumi I, Abramson DH, Doz F; SIOP-PODC Graduated-Intensity Retinoblastoma Guidelines Writing Committee. SIOP-PODC recommendations for graduated-intensity treatment of retinoblastoma in developing countries. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2013 May;60(5):719-27. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.24468 [dostęp: 19.06.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Mozobil	Charakterystyka Produktu leczniczego Mozobil. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mozobil-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.06.2019 r.]
Komunikat DGL	Komun kat DGL z 25.13.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń - grudzień 2018 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7315.html [dostęp 24.06.2019 r.]
Komunikat DGLa	Komun kat DGL z 29.05.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń - luty 2019 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7360.html [dostęp 24.06.2019 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/38/journal/5426 [dostęp: 19.06.2019 r.]

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.06.2019)

Search	Query	Items found
#25	Search (((((((("Retinoblastoma"[Mesh]) OR Retinoblastoma*[Title/Abstract]) OR Glioma*, Retinal[Title/Abstract]) OR Neuroblastoma*, Retinal[Title/Abstract]) OR Eye Cancer*, Retinoblastoma[Title/Abstract]) OR Cancer, Retinoblastoma Eye[Title/Abstract])) AND (((((plerixafor octahydrochloride[Supplementary Concept]) OR mozobil[Title/Abstract]) OR plerixafor[Title/Abstract]) OR plerixafor hydrochloride[Title/Abstract]) OR bicyclam[Title/Abstract])	<u>0</u>
#18	Search (((((plerixafor octahydrochloride[Supplementary Concept]) OR mozobil[Title/Abstract]) OR plerixafor[Title/Abstract]) OR plerixafor hydrochloride[Title/Abstract]) OR bicyclam[Title/Abstract])	<u>1323</u>
#17	Search bicyclam[Title/Abstract]	<u>102</u>
#16	Search plerixafor hydrochloride[Title/Abstract]	<u>12</u>
#15	Search plerixafor[Title/Abstract]	<u>598</u>
#14	Search mozobil[Title/Abstract]	<u>40</u>
#13	Search plerixafor octahydrochloride[Supplementary Concept]	<u>1059</u>
#24	Search (((((((("Retinoblastoma"[Mesh]) OR Retinoblastoma*[Title/Abstract]) OR Glioma*, Retinal[Title/Abstract]) OR Neuroblastoma*, Retinal[Title/Abstract]) OR Eye Cancer*, Retinoblastoma[Title/Abstract]) OR Cancer, Retinoblastoma Eye[Title/Abstract])	<u>2233</u>
#11	Search Cancer, Retinoblastoma Eye[Title/Abstract]	<u>1380</u>
#9	Search Eye Cancer*, Retinoblastoma[Title/Abstract]	<u>90</u>
#7	Search Neuroblastoma*, Retinal[Title/Abstract]	<u>108</u>
#8	Search Glioma*, Retinal[Title/Abstract]	<u>218</u>
#23	Search Retinoblastoma*[Title/Abstract]	<u>15832</u>
#3	Search "Retinoblastoma"[Mesh]	<u>7092</u>

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.06.2019)

# ▲	Results	Type
1	exp retinoblastoma/	10127
2	"Neuroblastoma*, Retinal".ab,kw,ti.	1
3	"Glioma*, Retinal".ab,kw,ti.	0
4	"Eye Cancer*, Retinoblastoma".ab,kw,ti.	11
5	Cancer, Retinoblastoma Eye.ab,kw,ti.	0
6	exp plerixafor/	4590
7	(mozobil or plerixafor or plerixafor hydrochloride or bicyclam).ab,kw,ti.	2010
8	6 or 7	4757
9	"Retinoblastoma*".ab,kw,ti.	16905
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 9	19161
11	8 and 10	6

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.06.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Retinoblastoma] explode all trees	21
#2	Retinoblastoma*);ti,ab,kw	146
#3	(Glioma*, Retinal):ti,ab,kw	0
#4	(Neuroblastoma*, Retinal):ti,ab,kw	0
#5	(Eye Cancer*, Retinoblastoma):ti,ab,kw	0
#6	(Cancer,Retinoblastoma Eye):ti,ab,kw	14
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	146
#8	(mozobil or plerixafor or plerixafor hydrochloride or bicyclam)	156
#9	#7 and #8	0

14.2. Diagram selekcji badań

