



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

**Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu:**  
guz Wilmsa (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego  
dostępu do technologii lekowych  
**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.51.2019

Data ukończenia: 17 lipca 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniami 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 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.

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, system porządkujący leki oraz inne środki i produkty wykorzystywane w medycynie (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>DGL NFZ</b>	Departament Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
<b>HSCT / HCT</b>	transplantacja komórek krwiotwórczych/hematopoetycznych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, hematopoietic cell transplantation)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICE</b>	ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>OPA</b>	Opinia Prezesa Agencji
<b>ORP</b>	Opinia Rady Przejrzystości
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SIOP</b>	Międzynarodowe Towarzystwo Pediatrików i Onkologów (fr. Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique)
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa – Prawo farmaceutyczne**

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach**

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Wyniki.....	14
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	14
6.2.2. Skuteczność praktyczna .....	15
<b>7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....</b>	<b>16</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>17</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>18</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>19</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>23</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>25</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	25
13.2. Diagram selekcji badań .....	27

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

28.06.2019 r., PLD.46434.2382.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

- Mozobil (pleryksafor), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 24 mg/1,2 ml.

▪ Wnioskowane wskazanie:

guz Wilmsa (ICD-10: C64) u pacjenta wcześniej leczonego

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:

██████ PLN (1 cykl leczenia).

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 24mg/1,2 ml we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

### Problem zdrowotny

Guz Wilmsa / nerczak płodowy / nerczak zarodkowy (nephroblastoma) jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki u dzieci, związanym z nadmierną proliferacją komórek, które przypominają komórki nerki zarodka (nerki właściwej – metanephroma), stąd termin nowotwór zarodkowy.

Guz Wilmsa stanowi ok. 87-97% nowotworów tego narządu i 7-8% nowotworów złośliwych u dzieci. W Polsce rejestruje się od 70 do 80 nowych przypadków tego guza rocznie. Najczęściej (w 80% przypadków) guz występuje u dzieci od 2. do 5. roku życia, średnio w wieku 3,7 lat. Po 11. roku życia rozpoznawany jest rzadko. Notowano sporadyczne przypadki jego występowania u dorosłych. W 5-7% przypadków guz rozwija się równocześnie w dwóch nerkach i współistnieje wtedy z nefroblastomatozą (zmiany przedrakowe).

Przy odpowiednio wczesnym rozpoznaniu i przy zachowaniu wszystkich warunków określanych we współczesnych programach terapeutycznych jest możliwe wyleczenie ok. 90% dzieci z guzem Wilmsa.

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

Następstwem ocenianego stanu klinicznego według obu ekspertów klinicznych jest przedwczesny zgon, a jeden z ekspertów wskazał również na niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Zastosowanie ocenianych technologii lekowych według obu ekspertów jest ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia. Natomiast jeden ekspert wskazał także, że jest to technologia ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego w Agencji przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Aabideen 2011. Badanie to było opisem serii przypadków, z czego u jednego pacjenta rozpoznano guza Wilmsa. U pacjenta w celu mobilizacji komórek macierzystych podano G-CSF, które było nieskuteczne. Po dodaniu do terapii pleryksaforu uzyskano satysfakcjonującą liczbę komórek (początkowy wynik CD34 wynosił 0, po podaniu ocenianej terapii:  $18,08 \times 10^6/\text{kg}$ ).

### Bezpieczeństwo stosowania

W odnalezionym badaniu nie raportowano bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej. Jeden z ankietowanych ekspertów wskazał, że lek jest bezpieczny, a drugi – że „toksyczności związane ze stosowaniem pleryksaforu są niewielkie”.

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

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Obaj eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję uznali, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest wysoce korzystna i wskazali na bezpieczeństwo leku, a także na szansę prowadzenia dalszej skutecznej terapii.

Europejska Agencja ds. Leków wskazała, że stosunek ryzyka do korzyści zastosowania pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych, a następnie ich pobrania i wykonania przeszczepu HSCT u pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których wzrost komórek macierzystych jest obniżony, jest korzystny i w związku z tym zaleca się przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niniejszego produktu leczniczego (przy czym w ww. raporcie nie oceniano pacjentów ze wskazaniem guza Wilmsa – wskazanie off-label).

**Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 cyklu terapii (z uwzględnieniem wastage) produktem Mozobil wyniesie: ██████████ PLN netto (co przy założeniu, że podana cena w zleceniu MZ odpowiada cenie zbytu netto daje ██████████ PLN brutto). Natomiast koszt ten bez wastage wyniesie ██████████ PLN netto (██████████ PLN brutto).

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

Koszt finansowania ze środków publicznych 1 cyklu ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 9 pacjentów (średnia z oszacowań ekspertów klinicznych) wyniesie: ██████████ PLN brutto (bez wastage ██████████ PLN brutto) wg zlecenia MZ oraz 950 382,72 PLN brutto (bez wastage 41 579,24 PLN brutto) wg aktualnego obwieszczenia MZ z 27.06.2019 r. i komunikatu DGL NFZ (za okres I-III 2019 r.).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna**

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w Polsce nie ma dostępnej technologii alternatywnej.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem o znaku PLD.46434.2382.2019.AK (brak daty pisma, data wpływu do AOTMiT: 28.06.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Mozobil (pleryksafor) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 24mg/1,2 ml we wskazaniu: guz Wilmsa (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Ponadto we wniosku, dołączonym do ww. pisma podano, że u przedmiotowego pacjenta zastosowano leczenie według protokołów SIOP 2001<sup>1</sup>, ICE<sup>2</sup> oraz radioterapię.

Produkt leczniczy Mozobil we wskazaniu guz Wilmsa nie był przedmiotem oceny Agencji. Dotychczas był oceniany:

- w 2013 r. w ramach programu lekowego („Pleryksfor w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotocznych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca”. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za niezasadną. [RPA 182/2013, SRP 266/2013]
- w 2018 r. w ramach RDTL we wskazaniu mięsak Ewinga – zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i opinia Prezesa Agencji były pozytywne. [ORP 3/2019, OPA 2/2019]
- w 2019 r. w ramach RDTL we wskazaniach: mięsak Ewinga, neuroblastoma oraz retinoblastoma – wszystkie trzy zlecenia były zaopiniowane zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji pozytywnie. [ORP 79/2019, OPA 27/2019, ORP 21/2019, OPA 3/2019, ORP 198/2019, OPA 51/2019]

---

<sup>1</sup> Protokół SIOP 2001 – schemat leczenia nerczaka opracowany przez międzynarodowe stowarzyszenie Societe Internationale d’Oncologie Pediatrique. [Chybicka 2008]

<sup>2</sup> ICE – skrót stosowany do określenia schematu leczenia ifosfamidem, karboplatiną i etopozydem.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

Guz Wilmsa / nerczak płodowy / nerczak zarodkowy (nephroblastoma) jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki u dzieci, związanym z nadmierną proliferacją komórek, które przypominają komórki nerki zarodka (nerki właściwej – metanephroma), stąd termin nowotwór zarodkowy. [Orphanet 2011]

#### Epidemiologia

Guz Wilmsa stanowi ok. 87-97%<sup>3</sup> nowotworów tego narządu i 7-8% nowotworów złośliwych u dzieci. W Polsce rejestruje się od 70 do 80 nowych przypadków tego guza rocznie. Najczęściej (w 80% przypadków) guz występuje u dzieci od 2. do 5. roku życia, średnio w wieku 3,7 lat. Po 11. roku życia rozpoznawany jest rzadko. Sporadycznie notowano tego guza również u dorosłych. W 5-7% przypadków guz rozwija się równocześnie w dwóch nerkach i współistnieje wtedy z nefroblastomatozą (zmiany przedrakowe). [KRN, Chybicka 2008]

#### Etiologia i patogenez

Przyczyny powstawania tego guza nie są znane. U około 10% chorych jego występowanie jest związane z pewnymi zaburzeniami rozwojowymi, takimi jak wrodzony brak tęczówki (aniridia) oraz liczne zespoły genetyczne występujące w młodym wieku, na które składa się wiele charakterystycznych objawów znanych specjalistom dziecięcym. W 1-2% przypadków nerczaka wykazano predyspozycje genetyczne do rozwoju tego nowotworu. [KRN] Guz rozwija się z niezróżnicowanej blastemy nerkowej i może wystąpić w każdej części nerki (jedno- lub wieloogniskowo). Wykazuje dużą dynamikę wzrastania z szybkim niszczeniem mięszu nerki, naciekaniem i przerastaniem torebki nerki. [Chybicka 2008]

W klasyfikacji guzów nerek u dzieci według Międzynarodowego Towarzystwa Pediatrów i Onkologów (SIOP) uwzględniono zmiany mikroskopowe (martwicze) powstałe pod wpływem wstępnej chemioterapii i wyróżniono trzy grupy o określonym stopniu złośliwości, co ma wpływ na rokowanie: typ o niskim ryzyku, ryzyku pośrednim i wysokim ryzyku powstawania wznowy i przerzutów. [KRN]

#### Obraz kliniczny i rokowanie

Dominującym objawem jest guz w obrębie jamy brzusznej. Objawy kliniczne są przeważnie mało charakterystyczne, najczęściej rodzice sami zauważają powiększanie się obwodu brzucha. Do pierwszych objawów stwierdzanych w czasie rutynowego badania brzucha przez lekarza i zwykle przez rodzica dziecka należą: niebolesny guz brzucha, powiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha, krwinkomocz, krwiomocz, nadciśnienie tętnicze, gorączka. Czasami można stwierdzić również wymioty, zaparcia, zmniejszenie masy ciała, infekcje dróg moczowych, biegunki, brak łaknienia, objawy ostrego brzucha. Według danych National Wilms Tumor Study (NWTs) ok. 60-70% dzieci z nerczakiem ma bezobjawowy guz brzucha lub stwierdza się u nich powiększenie brzucha. [KRN, Chybicka 2008]

Przy odpowiednio wczesnym rozpoznaniu i przy zachowaniu wszystkich warunków określanych we współczesnych programach terapeutycznych jest możliwe wyleczenie ok. 90% dzieci z guzem Wilmsa. Wyniki można więc określić jako bardzo dobre. U pacjentów leczonych w okresie dzieciństwa wyższą dawką sumaryczną na łożę guza stwierdza się ciężkie, późne, popromienne uszkodzenia narządów, zaniki mięśniowe, skrzywienia oraz usztywnienia kręgosłupa, deformacje tułowia, a u 10% istnieje ryzyko rozwoju drugiego nowotworu. [KRN]

#### Leczenie

Zasadą leczenia guza Wilmsa jest terapia skojarzona polegająca na leczeniu chirurgicznym, chemio- i radioterapii (w stadiach wyższych niż pierwsze). [Chybicka 2008] Najlepsze wyniki leczenia w guzie Wilmsa osiąga się, gdy rozpoznanie jest postawione odpowiednio wcześnie, zanim dojdzie do rozsiewu nowotworu. W leczeniu stosuje się zazwyczaj przedoperacyjne cykle chemioterapii (CTH), a następnie zabieg operacyjny, który najczęściej wiąże się z koniecznością usunięcia chorej nerki. Najczęściej kontynuuje się leczenie w postaci CTH pooperacyjnej. Niemowlęta poniżej 6. miesiąca życia operuje się bez wstępnej CTH. [KRN]

<sup>3</sup> W zależności od źródła: wg strony Krajowego Rejestru Nowotworów jest to 97%, wg podręcznika Chybicka 2008 – 87%.

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [ChPL Mozobil, zlecenie MZ]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Mozobil, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 24 mg/1,2 ml, EAN: 5909990728473
<b>Kod ATC</b>	L03AX16 (leki immunostymulujące, cytokiny i immunomodulatory, inne - pleryksafor)
<b>Substancja czynna</b>	pleryksafor
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	guz Wilmsa (ICD-10: C64) po wcześniejszym leczeniu
<b>Dawkowanie</b>	0,24 mg/kg
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcie podskórne
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	1 cykl leczenia (4 dni)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Pteryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu pleryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu pleryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Mozobil, EMA]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 kwietnia 2014 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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.
<b>Status leku sierocego</b>	tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Mozobil (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).

Oceniane wskazanie (guz Wilmsa) jest wskazaniem pozarejestracyjnym leku Mozobil.

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 z nich.

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

**Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych**

	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk – Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	
Niezdolność do pracy	x	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	
Obniżenie jakości życia	x	

**Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych**

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk – Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie
<b>Rokowania pacjentów</b>	
„Rokowania u dzieci z guzem Wilmsa są dobre: około 90% pozostaje w wieloletniej remisji. Natomiast pacjenci z postacią nawrotową lub oporną wymagają dodatkowych linii terapii skojarzonej, w tym mogą wymagać chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.”	„Do podstawowych czynników rokowniczych należą typ zróżnicowania histologicznego i stopień zaawansowania guza. Do guzów o niekorzystnych rokowniczo (7-10%) zaliczono nerczaki z utkaniem blastemicznym i z rozlaną anaplazją. Do guzów dobrze rokujących z utkaniem korzystnym należą nerczaki typu: nabłonkowego, podścieliskowego, mieszanego, z ogniskową anaplazją, z cechami regresji (część składników została zniszczona) pod wpływem RTH.”
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>	
„Pacjenci z guzem Wilmsa zakwalifikowani do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, znajdują się w fazie oporności lub po nawrocie choroby nowotworowej. Istnieje u nich duże ryzyko progresji choroby nowotworowej i zgonu. Chemioterapia wysokodawkowa i przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych może być dla nich jedyną szansą terapeutyczną. Ta procedura jest poprzedzona separacją autologicznych komórek krwiotwórczych, która może być niemożliwa ze względu na wcześniejszą chemioterapię (jedna lub więcej linii chemioterapii) przeprowadzoną u pacjenta.”	„Progresja choroby nowotworowej i zgon”

**Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych**

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

Ponadto prof. Styczyński wskazał, że „Guz Wilmsa jest chorobą nowotworową, która nieleczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”

**Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)**

Ekspert/uzyskany stan		prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk – Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem <sup>4</sup>	stan po leczeniu
<b>Zdolność poruszania się</b>	Brak problemów z chodzeniem				Ekspert wskazał, że ocena stanu jest „trudna do określenia ze względu na młody wiek pacjentów”
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x		
	Brak możliwości chodzenia			x	
<b>Samoopieka</b>	Brak problemów z samoopieką				
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x		
	Brak możliwości mycia lub ubierania się			x	
<b>Zwykłe czynności</b>	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności				
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x		
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych			x	
<b>Ból / dyskomfort</b>	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu				
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
<b>Niepokój / przygnębienie</b>	Brak niepokoju i przygnębienia				
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x	x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x			

<sup>4</sup> prof. Kowalczyk wskazał dodatkowo, że „najczęściej (80%) guz występuje u dzieci od 2. do 5. roku życia – średnio w wieku 3,7 roku. Po 11. roku życia jest rzadko rozpoznawany.”

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pleryksaforu u pacjentów z guzem Wilmsa dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03 lipca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Uprzednio leczeni pacjenci pediatryczni z guzem Wilmsa (ICD-10: C64)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Pleryksafor	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe;</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące tyko metodyki).</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego ani randomizowanego badania klinicznego. Natomiast, odnaleziono jedną publikację Aabideen 2011, spełniającą powyższe kryteria selekcji.

### 6.2. Wyniki

#### 6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

**Badanie Aabideen 2011** było opisem serii przypadków 4 pacjentów, u których zastosowano pleryksafor w celu mobilizacji komórek macierzystych. Poniżej przedstawiono opis pacjenta, u którego rozpoznaniem był guz Wilmsa (u pozostałych pacjentów: nerwiak zarodkowy, rdzeniak zarodkowy i chłoniak niezrębny).

Opis przypadku: 3-letni pacjent płci męskiej z guzem Wilmsa zlokalizowanym w prawej nerce był wstępnie leczony daktynomocyną, winkrystyną i doksorubicyną zgodnie z protokołem leczenia SIOP WT 2001. Raportowano nawrót płucny 3 miesiące od zakończenia leczenia i wznowiono chemioterapię winkrystyną, karboplatyną oraz

cyklofosfamidem. Zastosowano konwencjonalną mobilizację komórek macierzystych podając G-CSF dożylnie w dawce 10 µg/kg przez 5 dni. W związku z niewystarczającą odpowiedzią, osiągając wynik w postaci liczby komórek CD34 równy 0 x 10<sup>6</sup>/kg, terapię przerwano. Po miesiącu skutecznie uzyskano mobilizację komórek przy zastosowaniu pleryksaforu podawanego w połączeniu z G-CSF osiągając satysfakcjonującą odpowiedź i wynik równy 18,08 x 10<sup>6</sup>/kg.

### 6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 8. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk – Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie
„Wysokie prawdopodobieństwo skutecznej separacji komórek krwiotwórczych, a tym samym umożliwienie wykonania przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i dalszej skutecznej terapii, a lek jest bezpieczny (opinia własna, ze względu na brak dostępnych danych).”	„Największe doświadczenie w leczeniu opornych guzów Wilmsa z zastosowaniem megachemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych mają francuskie ośrodki onkologii dziecięcej, w których uzyskano wydłużenie przeżycia u 16-35% chorych. Konieczne jest jednak pozyskanie odpowiedniej liczby komórek progenitorowych do przeszczepienia”.

## 7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Mozobil do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych pleryksaforu (działania niepożądane, które występowały w dwóch badaniach III fazy u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (AMD3100-3101) i szpiczakiem mnogim (AMD3100-3102); łącznie 301 pacjentów w grupie otrzymującej pleryksafor i G-CSF, a 292 pacjentów było w grupie otrzymującej placebo i G-CSF) należą: biegunka, nudności oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wskazanych w ChPL Mozobilu nie zaleca się stosowania pleryksaforu w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych ani pobierania szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem białaczki w związku z ryzykiem mobilizacji i przedostawania się komórek białczkowych do produktu aferezy. Ponadto, zwraca się również uwagę na ryzyko wystąpienia hiperleukocytozy, małopłytkowości, reakcji alergicznych, zdarzeń związanych z niedociśnieniem ortostatycznym i omdleniami.

W dniu 08.07.2019 r. przejrano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Mozobil.

W wyniku powyższego przeszukania nie odnaleziono dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych, które nie byłyby już uwzględnione w ChPL dla tego leku.



## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że stosunek ryzyka do korzyści zastosowania pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF w celu zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych, a następnie ich pobrania i wykonania przeszczepu (HSCT) u pacjentów z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których wzrost komórek macierzystych jest obniżony, jest korzystny i w związku z tym zaleca się przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla niniejszego produktu leczniczego. [AR EMA Mozobil 2009] W raporcie nie oceniano pacjentów ze wskazaniem guza Wilmsa.

**Tabela 9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów**

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk – Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie
„Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest wysoka. Wysokie prawdopodobieństwo skutecznej separacji komórek krwiotwórczych, a tym samym umożliwienie wykonania przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i dalszej skutecznej terapii, a lek jest bezpieczny (opinia własna, ze względu na brak dostępnych danych).”	„Korzyści: możliwość zastosowania mega chemioterapii u pacjentów z chorobą oporną na standardową chemioterapię. Toksyczności związane ze stosowaniem pleryksaforu są niewie kie.”

## 9. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej (na jednego pacjenta). Oprócz danych z przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, podano także dane dla produktu Mozobil, który jest aktualnie refundowany, to jest zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 27.06.2019 r. oraz z najnowszym komunikatem DGL NFZ za okres styczeń-marzec 2019 r. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL NFZ mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentu dzielenia ryzyka, jeżeli taki istnieje dla refundowanego produktu leczniczego. Cykl terapii przyjęto na podstawie zlecenia MZ (4 dni). W związku z tym, że leczenie produktem leczniczym Mozobil (zgodnie z ChPL) powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii i/lub hematologii (założono, że podanie leku odbywa się w ramach hospitalizacji pacjenta), wykonano również oszacowania uwzględniające faktycznie użytą dawkę leku (bez wastage).

Dawkowanie przyjęto na podstawie zlecenia MZ oraz ChPL Mozobil (0,24 mg/kg mc.). Natomiast średnią masę ciała oszacowano na podstawie opinii ekspertów:

- prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) wskazał: „Średnia masa ciała: około 20 kg. Przewidywany zakres to około 10-40 kg”;
- prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk (Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie) wskazał: „Masa ciała dzieci z guzem Wilmsa najczęściej zawarta jest w granicach 11-19 kg, średnio 15 kg”.

W związku z powyższym przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 17,5 kg.

W poprzednich opracowaniach Agencji, w których oceniano produkt Mozobil w ramach RDTL (patrz. rozdz. 3 niniejszego opracowania) cena leku za 1 opakowanie jednostkowe była taka sama, jak wskazano w przedmiotowym zleceniu.

**Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor)**

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe (1 fiolka) [PLN]	Cena leku za 1 mg [PLN]	Koszt 1 cyklu [PLN]		Koszt 3 cykli [PLN]	
			zużycie całości fiolki (z wastage)	faktycznie zużyta dawka leku (bez wastage)	zużycie całości fiolki (z wastage)	faktycznie zużyta dawka leku (bez wastage)
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ (netto <sup>A</sup> / brutto <sup>B</sup> )	████████	████████	████████	████████	████████	████████
według obwieszczenia MZ z dnia 27.06.2019 r. (brutto)	26 399,52	1 099,98	105 598,08	4 619,92	316 794,24	13 859,76
według komunikatu DGL NFZ za okres I-III 2019 r. (brutto)						

<sup>A</sup> przyjęto, że w zleceniu wskazano cenę zbytu netto,

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto, z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 cyklu terapii produktem Mozobil wyniesie: ██████████ PLN netto (co przy założeniu, że podana cena w zleceniu MZ odpowiada cenie zbytu netto daje ██████████ PLN brutto). Uwzględniając faktycznie użytą ilość leku koszt ten wyniesie ██████████ PLN netto (██████████ PLN brutto).

Powyższy koszt brutto jest wyższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ i komunikatu DGL NFZ (105 598,08 PLN brutto w przypadku zużycia całości fiolki i 4 619,92 PLN brutto w przypadku zużycia faktycznej ilości leku).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej, w związku z czym odstąpiono od szacowania dla niej kosztów.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję:

- prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) wskazał: „Pojedynczy pacjenci w skali roku. Liczba nowych rozpoznań guza Wilmsa w Polsce to około 70-80 rocznie, z tego około 90% osiąga długotrwałą remisję i nie wymaga chemioterapii wysokodawkowej, separacji komórek krwiotwórczych i przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.”
- prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk (Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie) wskazał: „W Polsce guz Wilmsa rozpoznawany jest u 50-70 dzieci rocznie, z czego u ok. 10 dzieci dochodzi do niepowodzeń leczenia. Z możliwości ratunkowego stosowania pleryksaforu prawdopodobnie miałyby skorzystać kilkoro dzieci rocznie.”

Na podstawie powyższych odpowiedzi przyjęto, że rocznie liczba pacjentów wyniesie od 7 do 10 pacjentów (obliczenia wykonano dla przybliżonej wartości średniej, tj. 9 pacjentów).

Tabela 11. Szacowane koszty płatnika

		Koszt produktu Mozobil (pleryksafor) [PLN]		
		na podstawie danych ze zlecenia MZ (brutto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	na podstawie komunikatu DGL NFZ (brutto)
na 9 pacjentów za 1 cykl	zużycie całości fiolki (z wastage)	██████████	950 382,72	
	faktycznie zużyta dawka leku (bez wastage)	██████████	41 579,24	
na 9 pacjentów za 3 cykle terapii	zużycie całości fiolki (z wastage)	██████████	2 851 148,16	
	faktycznie zużyta dawka leku (bez wastage)	██████████	124 737,73	

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych 1 cyklu ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 9 pacjentów wyniesie: ██████████ PLN brutto (a uwzględniając zużycie faktycznej ilości leku ██████████ PLN brutto) wg zlecenia MZ oraz 950 382,72 PLN brutto (a uwzględniając zużycie faktycznej ilości leku 41 579,24 PLN brutto) wg aktualnego obwieszczenia MZ i komunikatu DGL NFZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z guzem Wilmsa, w dniu 05.07.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna);
- European Society of Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>;
- International Society Paediatric Oncology (SIOP), <https://siop-online.org>;
- Guidelines International Network, <https://www.g-i-n.net>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.

Tabela 12. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<b>European consortium 2012 (Europa)</b>	Konsensus europejskiej grupy ekspertów wypracowany w oparciu o wyniki badania pacjentów z chorobami niehematologicznymi (w tym z guzami litymi), których przygotowywano do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (i którzy w większości byli już poddani mobilizacji komórek macierzystych przy pomocy G-CSF lub G-CSF z chemioterapią). Konsensus wskazał, że <b>pleryksafor</b> może być bezpieczny i skuteczny zarówno podawany w monoterapii, jak i w połączeniu z G-CSF u pacjentów z chorobami niehematologicznymi, u których przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych może przynieść korzyści. Z praktycznego punktu widzenia zaleca się mobilizowanie komórek przy pomocy pleryksaforu w momencie, w którym u pacjentów komórki te słabo się namnażają (jako niezwłoczna terapia ratunkowa, „immediate rescue”) lub jako terapia wyprzedzająca („preemptive use”) u pacjentów, u których przewiduje się, że namnażanie komórek będzie niewystarczające (w celu uniknięcia komplikacji i rosnących kosztów).
<b>NCI 2019 (USA)</b>	Wytyczne dotyczą leczenia guza Wilmsa. W guzach Wilmsa ze standardowym ryzykiem nawrotu zalecane jest leczenie chirurgiczne, terapia radiacyjna oraz chemioterapia. W guzach o wysokim i bardzo wysokim ryzyku nawrotu zalecana jest transplantacja komórek hematopoetycznych (HSCT).
<b>PTOK 2013 (Polska)</b>	Wytyczne dotyczą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. O wskazaniach do HSCT oraz wyborze dawcy decydują rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynnik ryzyka progresji), wiek i stan biologiczny chorego. Za górną granicę wieku w przypadku autoHSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a dla alloHSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym — 55 lat. Najczęstszym wskazaniem do alloHSCT są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne, a do autoHSCT — chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy). Transplantacje autologiczne rozważa się również jako opcję postępowania w niektórych nowotworach litych. 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.
<b>NCI 2019-HCT (USA)</b>	Wytyczne dotyczą przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u dzieci. Najczęstsze wskazania do autologicznego przeszczepu to nawrotowe lub oporne guzy zarodkowe, neuroblastoma, nawrót chłoniaka Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego oraz wysokiego ryzyka i nawracające guzy mózgu. Czynnik wzrostu, takie jak czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) są stosowane w celu zwiększenia liczby krążących komórek macierzystych i progenitorowych (komórki CD34+). U pacjentów, u których mobilizacja komórek CD34+ była niewystarczająca, można z powodzeniem zastosować, np. <b>pleryksafor</b> .

Należy podkreślić, że przeszczep komórek macierzystych jest opcją leczenia wskazywaną w wytycznych polskich z 2013 r. dotyczących HSCT (u pacjentów z nowotworami litymi) oraz wytycznych amerykańskich z 2019 r. dotyczących leczenia guza Wilmsa. Natomiast pleryksafor, jak wskazano w zleceniu MZ stosowany jest do mobilizacji komórek macierzystych.

Wytyczne wskazują, że pleryksafor można zastosować u pacjentów z chorobami niehematologicznymi (wytyczne europejskie z 2012 r.) oraz m.in. u pacjentów z guzami zarodkowymi, neuroblastomą, określonymi chłoniakami i guzami mózgu, którzy mają wskazania do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (wytyczne amerykańskie z 2019 r.), a mobilizacja komórek po podaniu G-CSF była u nich niewystarczająca.

Tabela 13. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk – Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie
aktualnie stosowane w Polsce	<p>- „G-CSF”</p> <p>- „G-CSD + chemioterapia”</p> <p>„Mozobil (pleryksafor) może być stosowany u pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych po chemioterapii wysokodawkowej u pacjentów z postacią oporną lub nawrotową guza Wilmsa i dodatkowo są to tzw. „poor mobilizers”. W skali kraju to są pojedynczy pacjenci rocznie, gdyż guz Wilmsa w około 90% odpowiada bardzo dobrze na leczenie skojarzone i nie wymaga przeszczepienia.”</p>	<p>„W leczeniu guza Wilmsa (nephroblastoma) aktualnie w Polsce stosowany jest program terapeutyczny SIOF 2001. W ramach tego protokołu standardem jest podanie chemioterapii przedoperacyjnej, następnie radykalny zabieg operacyjny i chemioterapia pooperacyjna w zależności od stopnia zaawansowania i utkania histopatologicznego guza. Ponadto u dzieci z II, III i IV stopniem zaawansowania wysokiego ryzyka stosuje się radioterapię. Takie postępowanie daje obecnie możliwość wyleczenia 80-90% dzieci z guzem Wilmsa. W przypadku niepowodzeń leczenia stosuje się tzw. terapię ratującą. Problemy najczęściej sprawiają guzy o niekorzystnym utkaniu, z rozsianą anaplazją. W tych przypadkach, obok chemioterapii, podejmowane są próby megachemioterapii z następowym autologicznym przeszczepem szpiku. Aby było to możliwe, konieczne jest wcześniejsze zebranie macierzystych komórek hematopoetycznych pacjenta. Uzyskuje się je najczęściej na drodze separacji komórkowej z krwi obwodowej, po wcześniejszej stymulacji szpiku pacjenta przez podawany przez 5-7 dni filgrastimu<sup>5</sup> – czynnik wzrostowy granulocytów. Niestety, ze względu na fakt, że dzieci kwalifikowane do tej procedury wcześniej były ciężko przeleczone kilkoma liniami chemioterapii i radioterapii, najczęściej nie udaje się wystymulować i zebrać odpowiedniej liczby komórek progenitorowych CD34+ (co najmniej 3x10<sup>6</sup>/kg masy ciała pacjenta). Pomocne może być w tych przypadkach zastosowanie pleryksaforu, który ułatwia wyrzut tych komórek do krwi obwodowej.”</p>
najtańsza	„Podanie G-CSF (przed separacją autologicznych komórek krwiotwórczych).”	„Najtańszą technologią w przypadku konieczności pozyskania komórek progenitorowych jest podawanie samego filgrastimu w dawce 10 µg/kg przez 5-7 dni.”
najskuteczniejsza	<p>- „G-CSF + pleryksafor”</p> <p>- „Ze względu na rzadkie wskazanie do zastosowania pleryksaforu u dzieci z guzem Wilmsa opornym na dotychczasową terapię, zakwalifikowanych do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i dodatkowo niepodających się mobilizacji i separacji komórek krwiotwórczych – nie ma oddzielnych danych dla tej grupy pacjentów. Istnieją zalecenia ogólne dla pacjentów z guzami litymi, po chemioterapii, przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych [...]”</p>	<p>„Dzieci kwalifikowane do procedury separacji komórek macierzystych wcześniej były ciężko przeleczone kilkoma liniami chemioterapii i radioterapii. W związku z tym, najczęściej nie udaje się wystymulować i zebrać odpowiedniej liczby komórek progenitorowych CD34+ (co najmniej 3x10<sup>6</sup>/kg masy ciała pacjenta). Pomocne może być w tych przypadkach zastosowanie pleryksaforu, który ułatwia wyrzut tych komórek do krwi obwodowej. Wg wytycznych EBMT opartych o szereg badań, w przypadku niedostatecznej mobilizacji komórek progenitorowych, zastosowanie pleryksaforu daje szanse na pozyskanie preparatu aferezy wystarczającego do przeprowadzenia bezpiecznej transplantacji.”</p>
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„Ze względu na rzadkość tej sytuacji klinicznej, nie ma rekomendacji krajowych. Istnieją zalecenia ogólne dla pacjentów z guzami litymi, po chemioterapii, przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych [...]”	„W przypadku guza Wilmsa nie ma rekomendacji dotyczących megachemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W przypadku niepowodzeń leczenia może to być elementem terapii ratującej na podstawie decyzji lekarza”

<sup>5</sup> przyp. analityka Agencji: filgrastym – rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF)

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Eksperci jako alternatywne technologie wskazywali na G-CSF (filgrastym) oraz G-CSF z chemioterapią. Również w wytycznych klinicznych wskazywano na zastosowanie G-CSF u pacjentów przygotowywanych do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Należy jednak mieć na uwadze, że jednocześnie zarówno z opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję, jak i wytycznych klinicznych (europejskie z 2012 r. oraz amerykańskie z 2019 r.) wynika, że pleryksafor powinien być stosowany u pacjentów, u których namnażanie komórek macierzystych przy pomocy G-CSF było niewystarczające. Ponadto, według ChPL Mozobil ocenianą substancję podaje się po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym G-CSF.

Chemioterapia jest w Polsce technologią refundowaną. W ramach chemioterapii (wg. obwieszczenia MZ z dnia 27.06.2019 r.) w Polsce we wskazaniu C64 (nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) refundowane są: karboplatyna, cysplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, tiotepa, topotekan, winkrystyna, winorelbina, temozolomid. Przy czym nie wszystkie substancje mogą być zastosowane u dzieci.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej w Polsce nie ma technologii alternatywnej.

## 12. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

Aabideen 2011 Aabideen K, et al., The Feasibility of Plerixafor as a Second-line Stem Cell Mobilizing Agent in Children, *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:65–67

### Rekomendacje kliniczne

European consortium 2012 Worel N, et al., European data on stem cell mobilization with plerixafor in patients with nonhematologic diseases: an analysis of the European consortium of stem cell mobilization, *Transfusion*. 2012 Nov;52(11):2395-400

NCI 2019 PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ), published online: June 13, 2019, <https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq>

NCI HCT 2019 Childhood Hematopoietic Cell Transplantation (PDQ), Updated: April 10, 2019, <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-hct-hp-pdq>

PTOK 2013 Giebel S, Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. (red. Krzakowski M, Warzocha K), [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_15\\_Transplantacja\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_15_Transplantacja_20130301.pdf)

### Pozostałe publikacje

AR EMA 2009 European Medicines Agency, CHMP Assessment Report for Mozobil, International Nonproprietary Name: plerixafor, Procedure No. EMEA/H/C/001030, Doc.Ref.:EMEA/CHMP/303556/2009

ChPL Mozobil Charakterystyka Produktu Leczniczego Mozobil [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mozobil-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mozobil-epar-product-information_pl.pdf)

Chybicka 2008 Chybicka A, Sawicz-Birkowska K (red.), *Onkologia i hematologia dziecięca*, tom 1., Wyd. Lek. PZWL 2008, 375-388.

EMA Strona internetowa Europejskiej Agencji ds. Leków <https://www.ema.europa.eu/en>

Komunikat DGL NFZ Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia, Wartość refundacji leków według kodów EAN za styczeń – marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia, z dnia 28.06.2019 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>

KRN Strona Krajowego Rejestru Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nawotwory-dzieci-nowotwory-nerki-watroby/>

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2019-r>

OPA 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: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

OPA 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: mięsak Ewinga

OPA 27/2019 Opinia nr 27/2019 z dnia 26 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

OPA 51/2019 Opinia nr 51/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Orphanet 2011 Nerczak zarodkowy (Nerczak płodowy, Guz Wilmsa) Orpha number: ORPHA 654, <https://www.orpha.net/data/patho/Abs/PL/NerczakzarodkowyNerczakplodowyGuzWilmsa-PLplAbs852.pdf>

ORP 3/2019 Opinia nr 3/2019 z dnia 31 stycznia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

- ORP 21/2019 Opinia nr 3/2019 z dnia 31 stycznia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
- ORP 79/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: Ewing sarcoma (ICD10: C41)
- ORP 198/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2)
- RPA 182/2013 Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), w ramach programu lekowego: „pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca (ICD-10: C81-85, C90)”
- SRP 266/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”



## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((((((((((Mozobil) OR mezobil) OR plerixafor) OR bicyclam) OR jm3100) OR AMD3100) OR sid791) OR AMD3329)) OR ((amd) AND 3100)) OR ((amd) AND 3329)) OR ((sid) AND 791)) OR ((JM) AND 3100))) AND (((("Wilms Tumor"[Mesh]) OR (((Wilm) OR Wilms) OR Wilm*)) AND ((tumor) OR tumour))) OR (((nephroblastoma) OR nephroblastomas) OR nephroblasto*) OR ((embryonal) AND adenomyosarcoma)) OR ((nephroblastic) AND dysembryoma)	4
#16	Search (((((((((((Mozobil) OR mezobil) OR plerixafor) OR bicyclam) OR jm3100) OR AMD3100) OR sid791) OR AMD3329)) OR ((amd) AND 3100)) OR ((amd) AND 3329)) OR ((sid) AND 791)) OR ((JM) AND 3100)	1971
#15	Search (JM) AND 3100	4
#14	Search (sid) AND 791	12
#13	Search (amd) AND 3329	0
#12	Search (amd) AND 3100	79
#11	Search (((((((Mozobil) OR mezobil) OR plerixafor) OR bicyclam) OR jm3100) OR AMD3100) OR sid791) OR AMD3329	1931
#10	Search (((("Wilms Tumor"[Mesh]) OR (((Wilm) OR Wilms) OR Wilm*)) AND ((tumor) OR tumour))) OR (((nephroblastoma) OR nephroblastomas) OR nephroblasto*) OR ((embryonal) AND adenomyosarcoma)) OR ((nephroblastic) AND dysembryoma)	16894
#9	Search (nephroblastic) AND dysembryoma	10
#8	Search (embryonal) AND adenomyosarcoma	2
#7	Search ((nephroblastoma) OR nephroblastomas) OR nephroblasto*	12915
#6	Search (((Wilm) OR Wilms) OR Wilm*) AND ((tumor) OR tumour)	16145
#5	Search ((Wilm) OR Wilms) OR Wilm*	36314
#4	Search (tumor) OR tumour	3767448
#3	Search "Wilms Tumor"[Mesh]	8732

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp nephroblastoma/	10986
#2	(Wilm or Wilms or Wilm*).ab,kw,ti.	11458
#3	(tumor or tumour).ab,kw,ti.	1615930
#4	2 and 3	10090
#5	(nephroblastoma or nephroblastomas or nephroblasto*).ab,kw,ti.	2180
#6	(embryonal and adenomyosarcoma).ab,kw,ti.	1
#7	(nephroblastic and dysembryoma).ab,kw,ti.	0
#8	1 or 4 or 5 or 6 or 7	14240
#9	exp plerixafor/	4598
#10	(Mozobil or mezobil).ab,kw,ti.	174
#11	(plerixafor or bicyclam).ab,kw,ti.	1984
#12	(amd and "3100").ab,kw,ti.	128

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	(AMD and "3329").ab,kw,ti.	1
#14	(sid and "791").ab,kw,ti.	11
#15	(JM and "3100").ab,kw,ti.	6
#16	(jm3100 or AMD3100 or sid791 or AMD3329).ab,kw,ti.	2012
#17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	5212
#18	8 and 17	15

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Wilms Tumor] explode all trees	77
#2	(tumor OR tumour):ti,ab,kw	60197
#3	(Wilm OR Wilms OR Wilm*):ti,ab,kw	357
#4	(nephroblastoma):ti,ab,kw	104
#5	(nephroblastomas):ti,ab,kw	1
#6	(nephroblasto*):ti,ab,kw	105
#7	(embryonal AND adenomyosarcoma):ti,ab,kw	0
#8	(nephroblastic AND dysembryoma):ti,ab,kw	0
#9	#2 AND #3	233
#10	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	265
#11	(Mozobil OR mezobil OR plerixafor OR bicyclam OR jm3100 OR AMD3100 OR sid791 OR AMD3329):ti,ab,kw	165
#12	(amd AND 3100):ti,ab,kw	6
#13	(AMD AND 3329):ti,ab,kw	0
#14	(sid AND 791):ti,ab,kw	1
#15	(JM AND 3100):ti,ab,kw	22
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	169
#17	#10 AND #16	0

## 13.2. Diagram selekcji badań

