



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mozobil (pleryksafor)
we wskazaniu:

u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.67.2019

Data ukończenia: 28 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cells transplantation)
BM	szpik kostny (ang. bone marrow)
CB	krw pępowinowa (ang. cord blood)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTH	chemioterapia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
HCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cells transplantation)
HDCT	chemioterapia w dużych dawkach ze wsparciem komórek macierzystych (ang. high dose chemotherapy with stem cells support)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cells transplantation)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna 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 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBSC	komórki macierzyste z krwi obwodowej (ang. peripheral blood stem cells)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SAEs	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse events)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. 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	9
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	16
6. Analiza kliniczna	18
6.1. Opis metodyki.....	18
6.1. Opis badań włączonych do przeglądu	18
6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	18
6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	19
6.2. Wyniki.....	20
6.2.1. Analiza skuteczności	20
6.2.1.1. Skuteczność kliniczna.....	20
6.2.1.2. Dodatkowe dane z badań obserwacyjnych	24
6.2.2. Analiza bezpieczeństwa	25
6.2.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania MOZAIC	25
6.2.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	27
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	29
8. Konkurencyjność cenowa	30
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	32
11. Piśmiennictwo	36
12. Załączniki.....	37
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
12.2. Diagram selekcji badań pleryksaforu	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

08.08.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.4109.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

- Wnioskowane wskazanie:

u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu

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:

██████████ / 1 cykl (4 fiolki á 24 mg / 1,2 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.08.2019 r., znak PLD.46434.4109.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 08.08.2019 r.) oraz pismem z dnia 21.08.2019 r., znak PLD.46434.4109.2019.3.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Mozobil był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie. W 2013 roku ocena dotyczyła refundacji leku Mozobil 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 (ICD-10: C81-85, C90)”, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali refundację za niezasadną. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji w swoich opiniach wskazali, że efektywność kosztowa stosowania pleryksaforu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniemami jest niewystarczająca. Ponadto zastosowanie produktu leczniczego Mozobil w celu mobilizacji komórek macierzystych we krwi obwodowej u pacjentów ze wskazaniami: mięsak Ewinga, neuroblastoma, guz Wilmsa, retinoblastoma, podlegało ocenie Agencji w ramach zleceń dotyczących ratunkowego dostępu do technologii lekowych w latach 2018-2019. Wszystkie ww. zlecenia były zaopiniowane pozytywnie zarówno przez Radę Przejrzystości jak i Prezesa Agencji.

Od 1 lipca 2019 r. lek Mozobil jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii, 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 aktualnie prowadzona mobilizacja jest nieskuteczna lub gdy wcześniej prowadzona mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem.

W ramach niniejszego raportu ocenianą populację stanowią dzieci i młodzież do 18. r.ż. przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, z wykluczeniem wskazań które stanowiły już przedmiot oceny Agencji dla leku Mozobil w populacji pediatrycznej tj.: mięsak Ewinga (ICD-10: C41 i C49.5), neuroblastoma (ICD-10: C74.1), retinoblastoma (ICD-10: C69.2) oraz guz Wilmsa (ICD-10: C64). Z uwagi na pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji dla powyższych wskazań istnieje możliwość, że oceniana interwencja jest w tej populacji refundowana.

Problem zdrowotny

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cells transplantation) jest metodą leczenia m.in. nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego, polegającą na zastąpieniu nieprawidłowo działającego systemu produkcji krwi u chorego zdrowymi komórkami. W tym celu wykorzystuje się komórki macierzyste, które mają ogromny potencjał proliferacyjny, zdolność do zagnieżdżenia się w szpiku po podaniu dożylnym oraz możliwość bezpiecznej krioprezerwacji i rozmrażania. Przeszczepienie niewielkiej ilości komórek macierzystych pozwala w pełni odtworzyć układ krwiotwórczy. W przypadku przeszczepień autologicznych (auto-HSCT) komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie. Źródłem komórek macierzystych w ponad 99% procedur auto-HSCT jest krew obwodowa. Aby zwiększyć liczbę komórek macierzystych krążącą we krwi, wykorzystuje się zabiegi mobilizacji (zwiększenia przechodzenia komórek macierzystych do krwi obwodowej ze szpiku kostnego), opartej na czynniku stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. granulocyte colony-stimulating factor). U 5–30% pacjentów, pomimo przeprowadzonej mobilizacji z wykorzystaniem G-CSF lub chemomobilizacji, nie udaje się zebrać wystarczającej liczby komórek macierzystych do przeprowadzenia auto-HSCT. U takich pacjentów stosuje się ponowną próbę mobilizacji, w ramach której można zastosować: chemomobilizację w przypadku niepowodzenia wcześniejszej mobilizacji samym G-CSF, chemomobilizację z wykorzystaniem bardziej intensywnego schematu chemioterapii, powtórna mobilizację według identycznego schematu, jak w pierwszej mobilizacji lub dodatkowo pleryksaforu do wcześniejszego schematu mobilizacji.

W 2016 roku w Polsce u dzieci i młodzieży wykonano łącznie, niezależnie od przyczyny, 44 auto-HSCT.

Technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje wytycznych klinicznych: polskie PTOK 2013, oraz amerykańskie NCI 2019, ASBMT 2014a i ASBMT 2014b.

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie pleryksaforu jako czynnika stosowanego w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Wytyczne PTOK 2013 oraz NCI 2019 w początkowej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych zalecają zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, w tym filgrastym i pegifilgrastym) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Jednakże wytyczne ASBMT 2014 wskazują również na możliwość zastosowania pleryksaforu w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie up-front) u wszystkich pacjentów, w skojarzeniu z G-CSF. Jednocześnie wytyczne ASBMT 2014 wskazują, że zalecenia dotyczące preferencyjnego zastosowania chemomobilizacji (chemioterapia + czynniki wzrostu) bądź pleryksaforu + G-CSF w pierwszej linii mobilizacji nie są określone z powodu braku wystarczających dowodów.

Pleryksafor w kojarzeniu z G-CSF zalecany jest również w celu zapobiegania niepowodzeniu pierwszej mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia mobilizacji komórek macierzystych. Ponadto wytyczne wskazują, iż pleryksafor zalecany jest również u pacjentów poddawanych remobilizacji. Na schematy remobilizacji składają się: pleryksafor + G-CSF oraz chemomobilizacja + G-CSF + pleryksafor.

Biorąc pod uwagę charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowych) oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej w Polsce nie ma technologii alternatywnej.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne fazy I/II dla pleryksaforu, przeprowadzone w populacji pediatrycznej (MOZAIC), mającej wskazania do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Badanie MOZAIC składało się z dwóch części: część 1 - faza oceny skuteczności różnych dawek pleryksaforu, część 2 – faza randomizowana, prowadzona w schemacie otwartym, w której porównano pleryksafor + G-CSF z G-CSF. W badaniu wzięło udział 45 pacjentów pediatrycznych, którzy byli obserwowani w 2 letnim horyzoncie czasowym. Pleryksafor w dawce 240 µg/kg w skojarzeniu G-CSF otrzymało 30 pacjentów, a sam G-CSF 15 pacjentów.

Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) oceniono w 3., 6., 12. i 24. miesiącu badania w dwóch wariantach: przeżycie całkowite po transplantacji oraz przeżycie całkowite po aferezie. Żaden z otrzymanych wyników nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, jednakże po 24. miesiącach zarówno od transplantacji jak i od aferezy w grupie pleryksaforu + G-CSF żyło więcej pacjentów niż w grupie G-CSF. W 24. miesiącu obserwacji po transplantacji w grupie pleryksaforu żyło 87,0% pacjentów natomiast w grupie kontrolnej ten odsetek wyniósł 67,5%. Odsetki pacjentów, którzy dożyli do 24. miesiąca po aferezie wyniosły 89,3% w grupie pleryksafor + G-CSF oraz 76,6% w grupie G-CSF.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu MOZAIC był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej podwojoną liczbę komórek CD34+ w krwi obwodowej. W grupie interwencji 80% pacjentów uzyskało dwukrotne zwiększenie stężenia komórek CD34+ w krwi obwodowej, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 28,6%. Analiza danych wskazała na istotnie statystycznie większą szansę uzyskania podwojonej liczby komórek CD34+ w krwi obwodowej w grupie pleryksaforu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=11,00; 95%CI: 2,57; 47,02; RD=51,4; 95%CI: 18,5; 84,3). Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Wyjątek stanowi punkt końcowy: odsetek pacjentów z pozytywną mobilizacją komórek nowotworowych we krwi obwodowej podczas drugiej aferezy, którego wyniki wykazały na istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Ponadto w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 10 retrospektywnych badań obserwacyjnych. Z uwagi na odnalezienie badania randomizowanego odstąpiono od włączenia powyższych badań do raportu, z powodu niższego poziomu ich jakości. Jednakże w ramach rozszerzenia informacji o skuteczności i bezpieczeństwie pleryksaforu zdecydowano o przedstawieniu wyników 3 największych badań retrospektywnych w postaci skrótowego opisu. Uwzględnione badania - Teusink 2016, Bitan 2016 i Sevilla 2012 – obejmują odpowiednio 16, 7 i 8 pacjentów ≤18 roku życia. U większości pacjentów stosowano wcześniejszą terapię w celu mobilizacji komórek CD34+ (chemioterapia, G-CSF), jednak zastosowane terapie nie skutkowały osiągnięciem docelowej liczby komórek CD34+. Średnio w uwzględnionych badaniach 87,5% pacjentów osiągnęło cel terapii po zastosowaniu pleryksaforu, a zakres median liczby zebranych komórek po zastosowaniu pleryksaforu, we włączonych badaniach wynosił od 3,6 do 6,2*10⁶ komórek CD34+/kg.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo terapii pleryksaforem w badaniu MOZAIC zostało ocenione na podstawie wyników dla 45 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W czasie części 1. badania zmarło 4 pacjentów: jeden pacjent przyjmujący pleryksafor w dawce 160 µg/kg, jeden pacjent przyjmujących lek w dawce 240 µg/kg

oraz dwóch pacjentów przyjmujących dawkę 340 µg/kg. W części 2. badania zmarło łącznie 6 pacjentów: 3 z grupy badanej interwencji oraz 3 pacjentów z grupy kontrolnej.

W czasie pierwszej części badania w podgrupie pacjentów leczonych pleryksaforem w dawce zarejestrowanej 240 µg/kg TRAE (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs) wystąpiły u 4 z 9 (44%) pacjentów. Natomiast u żadnego pacjenta nie wystąpiło SAE (ang. serious adverse events, SAEs). W części 2. badania TRAE wystąpiły u 23 (76,7%) pacjentów w grupie interwencji i 10 (66,7%) pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast SAE wystąpiły u 9 (30%) pacjentów w grupie badanej interwencji oraz u 4 (26,7%) pacjentów w grupie kontrolnej.

Najczęściej występującym SAEs w fazie randomizowanej badania była gorączka neutropeniczna (częstość występowania wyniosła 10% w grupie badanej interwencji i 13% w grupie kontrolnej). Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (non-SAEs, ang. non-serious adverse events) wystąpiły u 66,7% pacjentów w grupie badanej interwencji i w grupie kontrolnej. Najczęściej występującymi non-SAEs były zmniejszenie liczby płytek krwi (odpowiednio 20,00% vs 13,33%) oraz anemia (odpowiednio 30,00% vs 20,00%).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań retrospektywnych wykazała, że zdarzenia niepożądane po zastosowaniu pleryksaforu występowały bardzo rzadko i miały łagodne nasilenie. Autorzy badań wskazują, że zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu pleryksaforu to m.in. hipokalcemia, ból kości, gorączka czy niepokój.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Z opinii ekspertów oraz dostępnych danych wynika, że rocznie w Polsce auto-HSCT wymaga ok. 40 dzieci, z czego ok. 10-40% będzie miało niepowodzenie pierwszej mobilizacji komórek CD34+. W związku z powyższym do dalszych oszacowań przyjęto w wariacie prawdopodobnym populację 14 dzieci, w wariacie minimalnym 10 a w maksymalnym 18 dzieci. Ponadto ze względu na niewielką rozbieżność między ceną leku Mozobil podaną w zleceniu MZ a ceną widniejącą na Obwieszczeniu MZ (cena z Obwieszczenia okazała się [REDAKTOWANE] od wskazanej w zleceniu), do dalszych obliczeń przyjęto cenę z Obwieszczenia.

Koszt dla płatnika publicznego refundacji 1 cyklu (4 fiolek) terapii pleryksaforem u pacjentów pediatrycznych wymagających zastosowania tej terapii przed auto-HSCT w wariacie prawdopodobnym (14 dzieci rocznie) wynosi ok. 1,48 mln PLN, w wariacie minimalnym (10 dzieci rocznie) ok. 1,06 mln PLN, w wariacie maksymalnym (18 dzieci rocznie) ok. 1,90 mln PLN. Należy jednak zwrócić uwagę, że obecnie w populacji pediatrycznej pleryksafor może być refundowany w ramach RDTL we wskazaniach: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), mięsak Ewinga (ICD-10: C41), retinoblastoma (ICD-10: C69.2) oraz guz Wilmsa (ICD-10: C64) – zlecenia MZ, które otrzymały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT nie zawierały ograniczenia wiekowego. W Polsce auto-HSCT u dzieci wykonuje się głównie w leczeniu neuroblastomy oraz mięsaka Ewinga, rzadko w innych wskazaniach. Zatem można wnioskować, że większość pacjentów pediatrycznych wymagających terapii pleryksaforem może obecnie uzyskać dostęp do niej w ramach RDTL, a liczba pacjentów z innymi wskazaniami, którzy skorzystaliby z refundacji leku będzie znacznie niższa niż przyjęta w oszacowaniach i może wynosić kilku pacjentów rocznie.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 07.08.2019 r., znak PLD. PLD.46434.4109.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 08.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

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

we wskazaniu: u pacjentów przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu. W załączniku do zlecenie doprecyzowano, że u pacjenta zastosowano mielotoksyczną chemioterapię.

Pismem z dnia 21.08.2019 r., znak PLD.46434.4109.2019.3.AK Minister Zdrowia doprecyzował, że wskazanie mające być przedmiotem oceny dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej.

Produkt leczniczy Mozobil był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie:

- w 2013 r. ocena dotyczyła zasadności refundacji w ramach programu lekowego „Pleryksfor w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca (ICD-10: C81-85, C90)” u pacjentów dorosłych. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za niezasadną (SRP 266/2013, RPA 182/2013);
- w 2018 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu mięsak Ewinga (ICD-10: C49.5), bez ograniczenia wiekowego. 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: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), mięsak Ewinga (ICD-10: C41), retinoblastoma (ICD-10: C69.2) oraz guz Wilmsa (ICD-10: C64). Żadne zlecenie MZ nie wprowadzało ograniczenia wiekowego populacji docelowej. Wszystkie cztery zlecenia były zaopiniowane pozytywnie zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (ORP 79/2019, OPA 27/2019, ORP 21/2019, OPA 3/2019, ORP 198/2019, OPA 51/2019, ORP 2017/2019, OPA 58/2019).

Od 1 lipca 2019 r. lek Mozobil (pleryksafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (1 fiol. po 1,2 ml), jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Wskazanie refundacyjne leku pleryksafor brzmi następująco: „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/ μl 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 określonych kodami ICD-10.” Wymienione kody obejmują: chorobę Hodgkina, chłoniaka niezziarniczego guzkowego (grudkowego), chłoniaki niezziarnicze rozlane, obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych oraz szpiczaka mnogiego.

Biorąc pod uwagę powyższe dane w ramach niniejszego raportu ocenianą populację będą stanowiły dzieci i młodzież do 18. r.ż. przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, z wykluczeniem wskazań które stanowiły już

przedmiot oceny Agencji dla leku Mozobil w populacji pediatrycznej tj.: mięsak Ewinga (ICD-10: C41 i C49.5), neuroblastoma (ICD-10: C74.1), retinoblastoma (ICD-10: C69.2) oraz guz Wilmsa (ICD-10: C64). Z uwagi na pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji dla powyższych wskazań istnieje możliwość, że oceniana interwencja jest w tej populacji refundowana.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cells transplantation), nazywane również przeszczepianiem komórek krwiotwórczych (HCT, ang. hematopoietic cells transplantation), jest metodą leczenia wielu nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego, a także niektórych schorzeń nienowotworowych.

Celem HSCT jest zastąpienie nieprawidłowo działającego systemu produkcji krwi u chorego zdrowymi komórkami. Komórki macierzyste to frakcja komórek mających na swojej powierzchni antygen CD34 (komórki CD34+), a ponadto mają one ogromny potencjał proliferacyjny, zdolność do zagnieżdżania się w szpiku po podaniu dożylnym oraz możliwość bezpiecznej krioprezerwacji i rozmrażania (niezbędne przy autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, auto-HCT). Przeszczepienie niewielkiej ilości komórek macierzystych pozwala w pełni odtworzyć układ krwiotwórczy. Oprócz komórek macierzystych przeszczepiane są również inne komórki układu krwiotwórczego, m.in. limfo- i monocyty, których liczba jest uzależniona od tego, skąd pobierany jest materiał, dlatego nazwa przeszczepianie komórek krwiotwórczych (HCT) wydaje się bardziej adekwatna.

Klasyfikacja

W zależności od dawcy wyróżnia się przeszczepienia:

- allogeniczne (allo-HCT) - komórki macierzyste otrzymuje się od dawcy, np. członka rodziny lub dawcy niespokrewnionego, ale zgodnego pod względem genotypu ludzkich antygenów leukocytarnych;
- syngeniczne (syn-HCT) – dawcą komórek krwiotwórczych jest bliźniak jednojajowy identyczny genetycznie z biorcą przeszczepu;
- autologiczne (auto-HCT) - komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie.

Źródłem komórek macierzystych może być szpik kostny (BM, ang. bone marrow), krew obwodowa (PB, ang. peripheral blood) lub krew pępowinowa (CB, ang. cord blood). W przypadku auto-HCT ponad 99% procedur stanowią przeszczepienia komórek z krwi obwodowej, cechujące się krótszym czasem regeneracji hematopoezy i mniejszą częstością powikłań.

Etapy przeszczepienia autologicznego

Celem auto-HCT jest eliminacja komórek nowotworowych poprzez działanie postępowania przygotowawczego (chemioterapia w dużych dawkach lub radioterapia), powodującego eliminację szpiku biorcy (mieloablację), a następnie regeneracja układu krwiotwórczego poprzez podanie autologicznych komórek krwiotwórczych. Z tego powodu auto-HCT jest czasem nazywane chemioterapią w dużych dawkach ze wsparciem komórek macierzystych (HDCT, ang. high dose chemotherapy with stem cells support).

Proces przygotowawczy

Rodzaj chemioterapii jest dobierany w zależności od rodzaju nowotworu. W podręczniku Szczeklik podano, że do najczęściej stosowanych schematów HDCT w auto-HCT należą melfalan 200 (lub 140) mg/m² w szpiczaku plazmocytowym lub schemat BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) w chłoniakach.

Mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych

Głównym miejscem występowania i funkcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych u dorosłego człowieka jest szpik kostny, komórki te w niewielkiej liczbie (mniej niż 0,05% wszystkich krwinek białych) są także obecne we krwi obwodowej. Aby zwiększyć ich liczbę krążącą we krwi, wykorzystuje się zabiegi mobilizacji opartej na czynniku stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. granulocyte colony-stimulating factor).

- mobilizacja G-CSF

G-CSF stosowany jako jedyny czynnik mobilizujący podaje się codziennie, zwykle podskórnym, w dawkach 5-10 µg/kg mc., rozpoczynając co najmniej 4 dni przed pierwszą planowaną aferzą i kontynuując aż do ostatniej aferzy. Komórki macierzyste z krwi obwodowej (ang. peripheral blood stem cells, PBSC) osiąga

maksymalne stężenie w 5-6 dobie. Zazwyczaj potrzeba około 2-5 aferez, aby zapewnić odpowiednią liczbę PBSC do wykonania przeszczepienia.

- chemomobilizacja

G-CSF podawany po zastosowaniu chemioterapii mielosupresyjnej (ale nie mieloablacyjnej) to strategia nazwana „chemomobilizacją” pozwalająca uzyskać większą liczbę PBSC niż mobilizacja z wykorzystaniem tylko chemioterapii lub tylko G-CSF. W konsekwencji liczba komórek macierzystych (CD34+) pobieranych podczas jednej aferezy jest większa. Chemomobilizacja wymaga zatem mniejszej liczby aferez, wydaje się też skuteczniejsza niż mobilizacja z wykorzystaniem jedynie G-CSF w przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią lub lekami immunomodulującymi, np. lenalidomidem. Protokoły chemioterapii stosowanej podczas chemomobilizacji obejmują schematy stosowane do leczenia choroby podstawowej oraz wyłącznie w celu mobilizacji. Najczęściej stosowanymi lekami są m.in. cyklofosfamid, etopozyd lub arabinozyd cytozyny (często w skojarzeniu z G-CSF). Chemomobilizacja wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań niż monoterapia G-CSF, w tym z m.in. ze zwiększonym ryzykiem infekcji, zwiększoną częstością: hospitalizacji, przetoczeń preparatów krwiopochodnych, antybiotykoterapii. Ponadto problemem w chemomobilizacji jest brak możliwości przewidywania odstępu czasu pomiędzy chemioterapią a wystarczająco wysokim odsetkiem komórek CD34+ do przeprowadzenia pierwszej aferezy.

- mobilizacja ponowna

U 5-30% pacjentów, pomimo mobilizacji z wykorzystaniem G-CSF lub chemomobilizacji, nie udaje się zebrać wystarczającej liczby komórek macierzystych do przeprowadzenia auto-HCT. U takich pacjentów stosuje się ponowną próbę mobilizacji: chemomobilizację w przypadku niepowodzenia wcześniejszej mobilizacji samym G-CSF, chemomobilizację z wykorzystaniem bardziej intensywnego schematu chemioterapii lub powtórna mobilizację według identycznego schematu, jak w pierwszej mobilizacji.

Skuteczność ponownej mobilizacji jest niższa niż pierwszej mobilizacji – jedynie u około 23% pacjentów podczas kolejnego pobrania udaje się zebrać wystarczającą liczbę komórek macierzystych do przeprowadzenia auto-HCT, a u 29,7% pacjentów nie uzyskuje się wystarczającej liczby komórek, nawet gdy łączono preparaty z kolejnych prób mobilizacji.

- mobilizacja pleryksaforem w skojarzeniu z G-CSF

Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF podaje się podskórnym, w dawce dostosowanej do masy ciała pacjenta, na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym G-CSF. W badaniach klinicznych pleryksafor zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni. W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Mozobil, przeprowadzonych w populacji osób dorosłych, odsetek pacjentów, u których uzyskano liczbę komórek CD34+ ≥ 5 lub 6×10^6 kom./kg mc. był istotnie wyższy w grupie otrzymującej pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu do grupy otrzymującej G-CSF i placebo (57,3% vs 18,9% pacjentów leczonych z powodu chłoniaka nieziarniczego oraz 70,3% vs 34,4% wśród chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego).

Procedura przeszczepowa dla komórek macierzystych z krwi obwodowej

W przypadku auto-HCT komórki CD34+ w wyniku zastosowanej mobilizacji przechodzą ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. Izolacja komórek macierzystych odbywa się za pomocą separatora komórkowego. Minimalna liczba komórek CD34+, którą należy przeszczepić, wynosi 2×10^6 /kg mc. biorcy (w niektórych przypadkach optymalna jest większa liczba).

Przyjęcie przeszczepu

Ustalono, że przyjęcie się przeszczepu oznacza wzrost liczby neutrofilów do $\geq 500/\mu\text{l}$ po okresie pancytopenii wywołanej postępowaniem przygotowawczym. W przypadku, gdy komórki macierzyste pochodzą z krwi obwodowej pacjenta, czas ten wynosi średnio 15 dni, a jeśli zastosuje się czynniki wzrostu o 3-5 dni wcześniej. Średni czas hospitalizacji po przeszczepie autologicznym wynosi 19 dni. Chory jest wypisywany z oddziału transplantacyjnego po przyjęciu przeszczepu i uzyskaniu liczby płytek krwi > 20 tys./ μl .

Jeżeli do 21., a najpóźniej do 28. dnia po przeszczepie liczba neutrofilów nie wzrośnie do $100/\mu\text{l}$, podejrzewa się niewydolność przeszczepu. Może ona wynikać z niewystarczającej liczby przeszczepionych komórek, ich uszkodzenia podczas przechowywania lub ekspozycji na czynniki mielotoksyczne. W takim przypadku należy odstawić wszystkie potencjalnie mielotoksyczne leki (gancyklowir, trimetoprim i in.) oraz zastosować czynniki wzrostowe. W przypadku braku odpowiedzi przeprowadza się ponowne przeszczepienie.

Wskazania do autologicznego przeszczepiania komórek krwiotwórczych

Wytyczne amerykańskie NCI-HCT 2019 podają, iż u dzieci najczęstsze wskazania do auto-HCT to: nerwiak płodowy (neuroblastoma) wysokiego ryzyka, nawrotowy chłoniak Hodgkin'a i chłoniak nieziarniczny, guzy mózgu wysokiego ryzyka i nawracające, nawracające lub oporne na leczenie guzy zarodkowe i pozaczaszkowe guzy zarodkowe. W polskiej publikacji Wachowiak 2018 wskazano, że przeszczepy autologiczne u dzieci wykonuje się głównie w leczeniu nerwiaka płodowego (neuroblastomy) oraz guza Ewinga, rzadko w innych wskazaniach.

Epidemiologia

W publikacji Wachowiak 2018 podano, iż w 2016 roku w Polsce u dzieci i młodzieży wykonano 44 auto-HSCT. W opinii prof. Styczyńskiego w *Polsce jest wykonywanych około 40 autotransplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci rocznie*.

Rokowanie

W opinii prof. Styczyńskiego rokowania są różne w zależności od choroby podstawowej. W nerwiaku zarodkowym i mięsaku Ewinga po zastosowaniu terapii skojarzonej wraz z autotransplantacją komórek krwiotwórczych szanse wynoszą ok. 60-70%, u dzieci z guzem Wilmsa około 90% pozostaje w wieloletniej remisji, w związku z czym wskazania do autotransplantacji są bardzo rzadkie (oporność, nawrotowość lub – w przypadku mięsaka Ewinga – wysoki stopień zaawansowania choroby nowotworowej), podobnie jak w innych nowotworach narządowych u dzieci. U wszystkich tych pacjentów, u których istnieją wskazania do autotransplantacji, wyniki leczenia bez autotransplantacji są znacznie gorsze.

Najczęstszą przyczyną niepowodzeń po przeszczepach autologicznych jest wznowa choroby podstawowej (80%), rzadziej toksyczność narządowa i zakażenia.

Źródło: Interna Szczeklika 2017, Giebel 2015, Basak 2012, ChPL Mozobil, NCI-HCT 2019, Wachowiak 2018, opinia eksperta

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mozobil, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 24 mg/1,2 ml, EAN: 5909990728473
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L03AX16 Leki immunostymulujące, cytokiny i immunomodulatory, inne - pleryksafor
Substancja czynna	pleryksafor
Wnioskowane wskazanie	U pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu.
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Mozobil powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii.</p> <p>Wcześniej stosowana chemioterapia mielosupresyjna i (lub) wcześniej stosowana intensywna chemioterapia i (lub) maksymalna liczba krążących komórek macierzystych poniżej 20/mikrolitr zostały zidentyfikowane jako czynniki predykcyjne wystąpienia słabej mobilizacji.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dobowo dawka pleryksaforu wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg – dawka stała lub 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała ≤83 kg • 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała >83 kg. <p>Produkt podaje się we wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym G-CSF. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Mozobil zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni. Nie należy stosować pleryksaforu w dawkach przekraczających 40 mg/dobę.</p> <p><u>Zalecane produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym</u></p> <p>W badaniach klinicznych potwierdzających wskazania do stosowania produktu leczniczego Mozobil wszyscy uczestnicy otrzymywali G-CSF raz na dobę rano w dawce 10 µg/kg mc. przez 4 kolejne dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu i codziennie rano przed aferezą.</p>

	<u>Dzieci i młodzież</u> 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.
Droga podania	Produkt leczniczy Mozobil należy podawać podskórnie. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl (4 dni)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pleryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuję wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 α (SDF-1 α , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu 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.

Zródło: ChPL Mozobil, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 kwietnia 2014 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia <u>dorośłym pacjentom</u> z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.
Status leku sierocego	tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	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).

Zródło: ChPL Mozobil

Ponadto na stronie EMA odnaleziono informację, że dnia 28 marca 2019 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) przyjął pozytywną opinię, zalecając zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Mozobil.

CHMP przyjął rozszerzenie istniejącego wskazania o fragment dotyczących populacji pediatrycznej (od 1 roku do mniej niż 18 lat):

Mozobil jest wskazany w połączeniu z G-CSF w celu zwiększenia mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych do krwi obwodowej w celu pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia u dzieci z chłoniakiem lub łagodnymi nowotworami złośliwymi:

- zapobiegawczo, gdy oczekuje się, że liczba krążących komórek macierzystych w przewidywanym dniu pobrania po odpowiedniej mobilizacji z G-CSF (z chemioterapią lub bez) będzie niewystarczająca w odniesieniu do pożądanej wydajności hematopoetycznych komórek macierzystych lub
- gdy wcześniej nie udało się zebrać wystarczającej liczby krwiotwórczych komórek macierzystych.

Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania produktu Mozobil mają zostać opisane w zaktualizowanym ChPL po przyznaniu decyzji w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską.¹

Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych

Produkt leczniczy Mozobil jest dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mozobil>

we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem nieziarnicznym lub szpiczakiem mnogim (ChPL FDA). Wskazanie rejestracyjne w Stanach Zjednoczonych jest tożsame z zapisami europejskimi, jednakże nie jest zawężone do populacji osób dorosłych. Jednocześnie w amerykańskim ChPL zaznaczono, że bezpieczeństwo i skuteczność leku nie została ustalona w populacji pediatrycznej.

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.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano opinię od profesora Styczyńskiego. Ponadto na prośbę prof. Matysiaka wykorzystano jego wcześniejsze opinie dotyczące leku Mozobil przesłane Agencji w trakcie prac nad zleceniami dotyczącymi zastosowania analizowanej terapii we wskazaniu neuroblastoma (ICD-10: C74.1) i retinoblastoma (ICD-10: C69.2). Eksperti w przesłanej opinii odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznych, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	
	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
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	-	-
Uzasadnienie	Nowotwory łagodne (narządowe), które nie będą leczone lub będą leczone niewłaściwie prowadzą do zgonu pacjenta.	<i>Dzięki tej terapii możliwe jest przeprowadzenie transplantacji komórek macierzystych, a to stwarza szansę na dalsze życie dziecka.</i>

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem			
	Jakieś problemy z chodzeniem		X	X
	Brak możliwości chodzenia			
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką			
	Jakieś problemy z samoopieką		X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się			
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności			
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności		X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności			
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort			
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia			
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie			X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		X	

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia²

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon		X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X
Niezdolność do pracy		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X
Obniżenie jakości życia		X

Prof. Styczyński podaje, iż *nowotwory lite (narządowe), które nie będą leczone lub będą leczone niewłaściwie prowadzą do zgonu pacjenta*. Dodatkowo, prof. Styczyński wskazuje, iż *pacjenci z guzami litymi (narządowymi) zakwalifikowani do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, znajdują się w fazie oporności lub po nawrocie choroby nowotworowej lub bardzo wysokim stopniu zaawansowania choroby (w przypadku nerwiaka zarodkowego lub mięsaka Ewinga). 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 – u takich pacjentów zastosowanie G-CSF w mobilizacji komórek krwiotwórczych może być nieskuteczne.*

Prof. Matysiak wskazuje, iż *terapia lekiem Mozobil jest terapią ratującą życie.*

²Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania pleryksaforu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.08.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. 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 (aneks 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci pediatryczni przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepienia. Badania uwzględniające wyłącznie pacjentów z neuroblastomą (ICD-10: C74.1: Nowotwór złośliwy rdzenia nadnerczy), guzem Wilmsa (ICD-10: C64 Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej), retinoblastomą (ICD-10: C69.2: Nowotwór złośliwy siatkówki), mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.5: Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich miednicy lub ICD-10: C41: Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu) nie spełniały kryteriów włączenia.³

Interwencja: pleryksafor podawany podskórnie w dawce 0,24 mg/kg mc.

Komparator: dowolny.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mobilizacji PBSC w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opis przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

6.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie (MOZAIC) dotyczące zastosowania pleryksaforu w populacji pediatrycznej przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych, składające się z dwóch części:

- część 1 - faza oceny skuteczności różnych dawek pleryksaforu;
- część 2 – faza randomizowana, prowadzona w schemacie otwartym, w której porównano pleryksafor + G-CSF z G-CSF.

Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych opisujących ww. badanie. Z tego względu przy opisie wyników badania opierano się na danych zamieszczonych w rejestrze EU Clinical Trial Register oraz stronie internetowej www.clinicaltrials.gov.

6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonego do opracowania badania MOZAIC.

³ Badania z udziałem pacjentów z ww. chorobami nie spełniały kryterium włączenia dotyczącego populacji z uwagi na wydane w roku 2018 i 2019 pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w tych wskazaniach.

Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MOZAIC (NCT01288573) <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, Sanofi Company</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, fazy I/II, składające się z dwóch części, przeprowadzone w schemacie otwartym.</p> <p>Część I – ocena skuteczności dawek pleryksaforu w populacji pediatrycznej.</p> <p>Część II – badanie randomizowane.</p> <p>Hipoteza dla pierwszorzędnego punktu końcowego części II: <i>superiority</i>.</p> <p>• <u>Część 1 (3 ramiona):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pleryksafor w dawce 160 µg/kg; - pleryksafor w dawce 240 µg/kg; - pleryksafor w dawce 340 µg/kg; <p>Pleryksafor podawano podskórnie na 9–11 h przez aferezę (do max 5 aferez).</p> <p>• <u>Część 2 (2 ramiona):</u></p> <p><u>Interwencja:</u> Pleryksafor w dawce 240 µg/kg podawany podskórnie 9-11h przez aferezę oraz G-CSF podawany w dawce 10 µg/kg/dobę sam lub w połączeniu z chemioterapią 1h przed aferezę.</p> <p><u>Kontrola:</u> G-CSF w dawce 10 µg/kg/dobę sam lub w połączeniu z chemioterapią.</p> <p>Interwencje podawano do momentu uzyskania stężenia komórek CD34+ minimum 2*10⁶ kom./kg mc lub do momentu przeprowadzenia maksymalnie 5 aferez.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: analiza ITT (ang. intention to treat) – wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli ≥ 1 dawkę leku.</p> <p>Autorzy badania podają, że wyn ki były oceniane przez niezależną komisję oceniającą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 2 do <18 lat w fazie 1 oraz od 1 do <18 lat w fazie 2; • Mięsak Ewinga, mięsak tkanek miękkich, chłoniak, neuroblastoma, guzy mózgu lub inne nowotwory złośliwe (z wyłączeniem jakiegokolwiek postaci białaczki) wymagające dużych dawek chemioterapii lub autoprzeszczepu; • Kwalifikacja do autotransplantacji; • Powrót do stanu zdrowia po ciężkich toksycznych skutkach wcześniejszej chemioterapii; • Całkowita liczba neutrofilii >0,75*10⁹/l; • Stężenie płytek krwi >50*10⁹/l; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> Jakakolwiek postać białaczki;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Współistniejąca choroba, która zdaniem lekarza może powodować wysokie ryzyko powikłań leczenia; • Wcześniejsza transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych; • Utrzymujące się efekty uboczne stopnia ≥2 (z wyjątkiem łysienia), będące wynikiem wcześniejszej chemioterapii; • Ostre infekcje; • Gorączka (temperatura >38,5°C). <p><u>Łączna liczba pacjentów:</u> 72; <u>Liczba pacjentów w części 1:</u> 27; <u>Liczba pacjentów w części 2:</u> 45, w tym 4 dzieci w wieku od 28 dni do 23 miesięcy, 52 dzieci w wieku od 2 lat do <12 lat, 16 dzieci w wieku od 12 lat do <18 lat;</p> <p>Grupa 1: 30; Grupa 2: 15.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy (część 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których poziom komórek CD34+ we krwi obwodowej co najmniej się podwoił; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba dni aferezy niezbędnych do uzyskania stężenia komórek CD34+ ≥2*10⁶ komórek/kg mc; • Wydajność komórek CD34+ po każdej aferezie; • Całkowita wydajność komórek CD34+; • Odsetek pacjentów przystępujących do przeszczepienia; • Odsetek pacjentów u których powiodło się przeszczepienie; • Odsetek pacjentów z utrzymującym się/trwałym przeszczepieniem; • Czas trwania hospitalizacji, • Mobilizacja komórek nowotworowych w krwi obwodowej, • Nawrót choroby, • Występowanie wtórnych nowotworów, • Częstość pierwotnej i wtórnej niewydolności przeszczepu, • Czas do wtórnej niewydolności przeszczepu, • Wskaźnik przeżycia, • Zdarzenia niepożądane.

6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej z badania MOZAIC,
- dane przedstawione w rejestrze nie prezentują wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych;

- w badaniu MOZAIC wzięli udział również pacjenci z mięsakiem Ewinga oraz neuroblastomą, a więc pacjenci, którzy nie stanowią populacji docelowej w niniejszym raporcie;
- brak jest oceny statystycznej wyników przedstawionych w rejestrze z wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego;
- w fazie randomizowanej badania wzięła udział niewielka liczba pacjentów co znacznie ogranicza możliwość wnioskowania.

Jakość badania MOZAIC analitycy Agencji ocenili za pomocą narzędzia do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” oceniono na wysokie, ze względu na fakt, że badanie przeprowadzono metodą otwartą. Z uwagi na brak wyników dla niektórych punktów końcowych ryzyko w domenie „niekompletne dane nt. efektów” oraz w domenie „selektywne raportowanie” uznano za wysokie. Ostatecznie oceniono, że badanie MOZAIC związane jest z umiarkowanym ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.

Tabela 6. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inny
MOZAIC	niskie	b/d	wysokie	niskie	wysokie	wysokie	niskie

6.2. Wyniki

6.2.1. Analiza skuteczności

6.2.1.1. Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki części 2. badania – fazy randomizowanej. Natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z części 2. oraz z części 1. dla zarejestrowanej dawki leku, czyli 240 µg/kg mc.

Analizę statystyczną autorzy badania przeprowadzili wyłącznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z fazy randomizowanej. Analiza statystyczna pozostałych wyników została przeprowadzona przez analityków Agencji. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) oceniono w 3., 6., 12. i 24. miesiącu badania dla dwóch punktów końcowych: przeżycie całkowite po transplantacji oraz przeżycie całkowite po aferezie. Przeżycie całkowite było zdefiniowane odpowiednio jako czas od momentu transplantacji do momentu zgonu lub czas od ostatniej aferezy do momentu zgonu.

Wyniki badania wskazują, że 87,0% pacjentów, u których zastosowano pleryksafor + G-CSF dożyło do 24. miesiąca obserwacji po transplantacji, natomiast w grupie kontrolnej ten odsetek wyniósł 67,5%. Odsetki pacjentów, którzy dożyli do 24. miesiąca po aferezie wyniosły 89,3% w grupie pleryksafor + G-CSF oraz 76,6% w grupie G-CSF.

Analitycy Agencji dokonali obliczeń parametrów: iloraz szans (OR, ang. odds ratio) oraz różnica ryzyka (RD, ang. risk difference). Żadne z oszacowanych parametrów nie uzyskał poziomu istotności statystycznej, co jest najprawdopodobniej spowodowane małą liczbą pacjentów biorących udział w badaniu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności dla przeżycia całkowitego po transplantacji i po aferezie w 3., 6., 12., 24. miesiącu obserwacji

Punkt końcowy	Mies.	P + G-CSF			G-CSF			OR (95% CI), wartość p**	RD (95% CI) wartość p***
		N	n** (%)	(95%CI)*	N	n** (%)	(95%CI)*		
OS po transplantacji	3	23	22 (95,7)	(72,9; 99,4)	10	10 (100)	(-n/o; n/o)	0,71 (0,03; 19,05) p=0,8408	-4,35 (-20,01; 11,31) p=0,5864
	6		22 (95,7)	(47,3; 98,5)		9 (90)	(47,3; 98,5)	2,44 (0,14; 43,47) p=0,5428	5,65 (-14,72; 26,03) p=0,5867
	12		22 (95,7)	(47,3; 98,5)		9 (90)	(47,3; 98,5)	2,44 (0,14; 43,47) p=0,5428	5,65 (-14,72; 26,03) p=0,5867
	24		20 (87)	(68; 95,6)		7 [^] (67,5)	(29,1; 88,2)	2,86 (0,46; 17,58) p=0,2575	16,96 (-14,61; 48,52) p=0,2923
OS po aferezie	3	30	30 (100)	n/o;	15	15 (100)	n/o	n/o	0,00 (-9,61; 9,61) p=1,0000
	6		30 (100)	n/o		15 (100)	n/o	n/o	0,00 (-9,61; 9,61) p=1,0000
	12		29 (96,4)	(77,2; 99,5)		14 (92,9)	(59,1; 99)	2,07 (0,12; 35,61) p=0,6158	3,33 (-10,83; 17,50) p=0,6446
	24		27 (89,3)	(70,4; 96,4)		11 (76,6)	(43,3; 91,9)	3,27 (0,63; 17,09) p=0,1598	16,67 (-8,15; 41,49) p=0,1881

* przedział ufności oszacowano metodą Kaplana-Meiera

wartości RD przedstawione w punktach procentowych

** oszacowania własne analityków

[^]Odsetek pacjentów w publikacji jest niejednoznaczny – 67,5% – z populacji 10 osób, dlatego przeliczono powyższy odsetek jako 7 pacjentów;

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n/o – nie możliwe do oszacowania, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); P – pleryksafor, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Jakość życia

Jakość życia nie była przedmiotem oceny w badaniu MOZAIC.

Pozostałe punkty końcowe

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu MOZAIC był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej podwojoną liczbę komórek CD34+ w krwi obwodowej.

W grupie interwencji 80% pacjentów uzyskało dwukrotne zwiększenie stężenia komórek CD34+, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 28,6%. Analiza danych wskazała na istotnie statystycznie większą szansę uzyskania podwojonej liczby komórek CD34+ w krwi obwodowej w grupie pleryksaforu w porównaniu z komparatorem. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego

P+G-CSF			G-CSF			OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p [^]
N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)		
30	24 (80)	(61,4; 92,3)	15	4 (28,6)	(8,4; 58,1)	11,00 (2,57; 47,02) p=0,0012	51,4 (18,5; 84,3) p=0,0019

* oszacowanie własne analityków

[^] wartości RD przedstawione w punktach procentowych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), P – pleryksafor,

Drugorzędowe punkty końcowe

- Skuteczność przeszczepienia

Udane przeszczepienie definiowano jako pomyślną transplantację neutrofilii oraz płytek krwi. Natomiast trwałe przeszczepienie definiowano jako pomyślną transplantację neutrofilii oraz płytek krwi, które utrzymywały się w tym stanie w 3., 6., 12., 24. miesiącu. Maksymalny czas obserwacji wyniósł 2,5 roku. Przeprowadzona

analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyniki dla ww. punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki trzech punktów końcowych: odsetek pacjentów, którzy zakwalifikowali się do przeszczepienia, odsetek pacjentów u których powiodło się przeszczepienie oraz odsetek pacjentów z utrzymującym się/trwałym przeszczepieniem

Punkt końcowy	Mies. obs.	P+G-CSF			G-CSF			OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p**^
		N	n* (%)	(95%CI)	N	n* (%)	(95%CI)		
Odsetek pacjentów, którzy zakwalifikowali się do przeszczepienia	30	30	23 (76,7)	(57,7; 90,1)	15	10 (66,7)	(38,4; 88,2)	1,64 (0,42; 6,44) p=0,4765	10,00 (-18,25; 38,25) p=0,4878
Odsetek pacjentów, u których powiodło się przeszczepienie	30	23	23 (100)	(85,2; 100)	10	10 (100)	(69,2; 100)	n/o	0,00 (-13,57; 13,57) p=1,0000
Odsetek pacjentów z utrzymującym się/trwałym przeszczepieniem	3	23	21 (91,3)	(72,0; 98,9)	10	10 (100)	(69,2; 100)	0,41 (0,02; 9,32) p=0,5755	-8,70 (-26,04; 8,65) p=0,3258
	6		20 (87)	(66,4; 97,2)		9 (90)	(55,5; 99,7)	0,74 (0,07; 8,13) p=0,8061	-3,04 (-26,18; 20,09) p=0,7965
	12		20 (87)	(66,4; 97,2)		8 (80)	(44,4; 97,5)	1,67 (0,23; 11,93) p=0,6110	6,96 (-21,40; 35,31) p=0,6306
	24		19 (82,6)	(61,2; 95)		8 (80)	(44,4; 97,5)	1,19 (0,18; 7,84) p=0,8584	2,61 (-26,63; 31,84) p=0,8612

* oszacowania własne analityków

^ wartości RD przedstawione w punktach procentowych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n – liczba pacjentów; n/o – nie do oszacowania, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), P – pleryksafor, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

- Niepowodzenie przeszczepienia oraz nawrót choroby

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza statystyczna dla pozostałych punktów końcowych, w tym: odsetka pacjentów mających mobilizację komórek nowotworowych czy odsetka pacjentów mających nawrót nowotworu po przebytej transplantacji, nie wykazała istotnych różnic pomiędzy ramionami badania z wyjątkiem parametru RD dla odsetka pacjentów z pozytywną mobilizacją komórek nowotworowych we krwi obwodowej podczas 2. aferezy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności dla pozostałych punktów końcowych

Punkt końcowy	P+G-CSF		G-CSF		OR (95% CI) wartość p**	RD (95% CI)^ wartość p**	
	N	n** (%)	N	n** (%)			
Pacjenci wymagający hospitalizacji	30	27 (90)	15	13 (86,7)	1,38 (0,21; 9,33) p=0,7381	3,33 (-16,94; 23,61) p=0,7473	
Odsetek pacjentów z pozytywną mobilizacją komórek nowotworowych we krwi obwodowej	Rano przed 1. aferezą	20	0	9	1 (11,1)	0,14 (0,01; 3,74) p=0,2397	-11,11 (-34,18; 11,96) p=0,3452
	Rano w dzień 1. aferezy	21	0	9	0	n/o	0,00 (-14,87; 14,87) p=1,0000
	Podczas 1. aferezy	20	1 (5)	10	1 (10)	0,47 (0,03; 8,46) p=0,6115	-5,00 (-25,90; 15,90) p=0,6392
	Podczas 2. aferezy	2	0	2	2 (100)	0,04 (0,00; 2,93) p=0,1418	-100,00 (-159,64; -40,36) p=0,0010
	Podczas 3. aferezy	1	0	0	0	n/o	n/o
Pacjenci z nawrotem choroby w 24. miesiącu po transplantacji	23	7 (30,4)	10	6 (55)***	0,29 (0,06; 1,37) p=0,1182	-29,57 (-65,28; 6,15) p=0,1047	

Punkt końcowy	P+G-CSF		G-CSF		OR (95% CI) wartość p**	RD (95% CI)^ wartość p**
	N	n** (%)	N	n** (%)		
Pacjenci z nawrotem choroby w 24. miesiącu po aferizie	30	8 (25,3)	15	5 (35,7)	0,73 (0,19; 2,79) p=0,6424	-6,67 (-35,29; 21,96) p=0,6481
Pacjenci z wtórnym nowotworem złośliwym	30	n/o*	15	n/o*	n/o	n/o
Pacjenci z niepowodzeniem pierwszego przeszczepienia	Neutrofile	23	10	0	n/o	0,00 (-13,57; 13,57) p=1,0000
				Płytki krwi	1 (4,3)	0
Pacjenci z niepowodzeniem drugiego przeszczepienia	23	0	10	0	n/o	0,00 (-13,57; 13,57) p=1,0000

* autorzy wskazują, że wyn k nie może zostać oszacowany (żaden pacjent w obydwu grupach nie miał nawrotu nowotworu);

** oszacowania własne analityków;

*** autorzy wskazują, iż odsetek pacjentów z nawrotem choroby w 24. miesiącu po transplantacji w grupie kontrolnej (N=10) wynosi 55%. Analitycy Agencji za liczbę pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie przyjęli 6;

^ wartości RD przedstawione w punktach procentowych

Skróty: G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n – liczba pacjentów; P – pleryksafor, SAEs – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse events)

- Mediana liczby dni aferazy potrzebnych do osiągnięcia stężenia komórek CD34+ $\geq 2 \cdot 10^6$ kom./kg

W obu badanych grupach mediana dni aferazy potrzebnych do osiągnięcia stężenia komórek CD34+ $\geq 2 \cdot 10^6$ kom./kg wyniosła 1.

Tabela 11. Wyniki dla punktu końcowego: mediana liczby dni aferazy potrzebnych do osiągnięcia stężenia komórek CD34+ $\geq 2 \cdot 10^6$ komórek/kg

Mediana liczby dni (95% CI)	
P+G-CSF (30 pacjentów)	G-CSF (15 pacjentów)
1 (n/o; n/o)*	1 (n/o; n/o)*

* Autorzy wskazują, że nie można oszacować wyniku (większość badanych osiągnęło odpowiednią ilość komórek CD34+ w ciągu 1 dnia
Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), P – pleryksafor, n/o – nie do oszacowania

- Wydajność komórek CD34+

Całkowita wydajność komórek CD34+ oszacowana była poprzez zsumowanie wydajności komórek CD34+ po każdej aferizie. Wyniki ww. punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej. Różnice między grupami nie uzyskały istotności statystycznej.

Tabela 12. Wyniki dla dwóch punktów końcowych: wydajność komórek CD34+ po każdej aferizie oraz całkowita wydajność komórek CD34+

Punkt końcowy		P+G-CSF		G-CSF		MD (95%CI) wartość p**
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Wydajność komórek CD34+ po każdej aferizie, $\cdot 10^6$ kom./kg	Dzień 1.	29	19,44 (\pm 36,7)	14	17,57 (\pm 20,79)	1,87 (18,87; 22,61) p=0,86
	Dzień 2.	3	0,69 (\pm 1,07)	2	2,8 (\pm 3,3)	-2,11 (5,86; 1,64) p=0,27
	Dzień 3.	0	0,06 (\pm n/o)*	1	n/o (\pm n/o)*	n/o
Całkowita wydajność komórek CD34+		29	19,44 (\pm 36,69)	14	17,61 (\pm 20,76)	1,83 (18,9; 22,56) p=0,863

*Autorzy wskazują, że nie można oszacować wyn ku, ponieważ żaden z pacjentów nie miał aferazy w 3. dniu oprócz jednego pacjenta z grupy badanej (P + G-CSF);

**oszacowania własne analityków

Skróty: G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n – liczba pacjentów, n/o – nie do oszacowania; P – pleryksafor

6.2.1.2. Dodatkowe dane z badań obserwacyjnych

Analitycy Agencji w trakcie przeglądu systematycznego literatury odnaleźli 10 retrospektywnych badań obserwacyjnych. Z uwagi na odnalezienie badania randomizowanego odstąpiono od włączenia powyższych badań do raportu z powodu niższego poziomu ich jakości. Jednakże w ramach rozszerzenia informacji o skuteczności i bezpieczeństwie pleryksaforu zdecydowano o przedstawieniu wyników 3 największych badań retrospektywnych w postaci skrótowego opisu.

Uwzględnione badania - Teusink 2016, Bitan 2016 i Sevilla 2012 – obejmują odpowiednio 16, 7 i 8 pacjentów ≤18 roku życia. Pacjenci w badaniach mieli m.in. rdzeniaka zarodkowego, neuroblastomę, guzy mózgu, mięsaka Ewinga. U większości pacjentów stosowano wcześniejszą terapię w celu mobilizacji komórek CD34+ (chemioterapia, G-CSF), jednak zastosowane terapie nie skutkowały osiągnięciem docelowej liczby komórek CD34+.

Zakres median liczby zebranych komórek po zastosowaniu pleryksaforu, we włączonych badaniach wynosił od 3,6 do 6,2*10⁶ komórek CD34+/kg. Średnio w uwzględnionych badaniach u 87,5% pacjentów po zastosowaniu pleryksaforu udało się pobrać odpowiednią ilość komórek CD34+ wymaganą do przeprowadzenia przeszczepu. Badania wskazują, że u dużej części pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane, a u pacjentów, u których wystąpiły, były to łagodne zdarzenia niepożądane tj. hipokalcemia, obniżone ciśnienie krwi, ból kości, gorączka, niepokój i koszmary. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka oraz wyniki 3 badań retrospektywnych: Teusink 2016, Bitan 2016 i Sevilla 2012.

Badanie	Charakterystyka	Opis terapii	Wyniki
Teusink 2016 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 16 pacjentów ≤18 r.ż., mediana wieku: 6 lat (zakres 8 mies. – 15 lat); 6 pacjentów z neuroblastomą, 4 pacjentów z guzami mózgu oraz 6 pacjentów z innymi nawrotowymi nowotworami złośliwymi wymagającymi auto-HSCT. <p><u>Wcześniejsza terapia:</u></p> <p>U części pacjentów chemomobilizacja lub radioterapia w celu mobilizacji.</p> <p><u>Cel terapii:</u></p> <p>Uzyskanie co najmniej 1,5*10⁶ komórek CD34+/kg na każdy przeszczep. Ilość określona na podstawie najniższej ilości komórek wymaganej do zaplanowania procedur, takich jak ratowanie komórek macierzystych po terapii metadobenzylguanidyną lub chemioterapii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjentom podawano filgrastym o wysokiej dawce (10-20 mg/kg), przez co najmniej 5 dni jednak nie skutkowało to osiągnięciem docelowej liczby komórek CD34+; u 15 pacjentów zastosowano pleryksafor (w skojarzeniu z filgrastym) w dawce 240 µg/kg przez 4 dni lub mniej w przypadku osiągnięcia docelowej liczby komórek CD34+; u jednego pacjenta z uwagi na ciężki stan choroby (neuroblastoma z przerzutami) zastosowano wyższą dawkę pleryksaforu w 4 podaniach (dwie dawki po 300 µg/kg, jedną dawkę 380 µg/kg oraz jedną dawkę 540 µg/kg). pobieranie komórek trwało do momentu zakończenia podawania pleryksaforu lub wcześniej jeżeli ilość komórek CD34+ była wystarczająca; 	<ul style="list-style-type: none"> u 14 (87,5%) na 16 pacjentów możliwe było pobranie komórek CD34+; mediana liczby zebranych komórek wyniosła 6*10⁶ komórek CD34+/kg (zakres: 1,612 – 12,4*10⁶); u dwóch pacjentów przerwano pobieranie komórek CD34+; u pacjentów nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane podczas stosowania pleryksaforu.
Bitan 2016 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7 pacjentów ≤18 r.ż., mediana wieku: 8,75 lat (zakres 4,9 – 15,5 lat); 4 pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym, 2 pacjentów z neuroblastomą i 1 pacjent z chłoniakiem Burkitta; <p><u>Wcześniejsza terapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia – 3 pacjentów (ilość przyjętych cykli: 6, 9 i 18); 1 pacjent – radioterapia, napromienianie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa*; <p><u>Cel terapii:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> 6 pacjentów otrzymywało G-CSF w skojarzeniu z pleryksaforem, po niepowodzeniu monoterapii G-CSF; jeden pacjent od początku otrzymał skojarzoną terapię G-CSF z pleryksaforem (pacjent z rdzeniakiem zarodkowym, z przerzutami do kręgosłupa); po pobraniu komórek pacjenci byli poddawani odpowiednio dobranej mieloablacyjnej chemioterapii. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>wszyscy pacjenci osiągnęli cel terapii, po zastosowaniu pleryksaforu;</u> mediana liczby komórek CD34+ po terapii G-CSF+pleryksafor wyniosła 35,865 komórek/µL (zakres 22,032-81,136); mediana pobranych komórek CD34+ na 1. pacjenta wyniosła 6,2*10⁶ komórek CD34+/kg (zakres 2,3-9,58*10⁶); 6 na 7 pacjentów osiągnęło cel terapii po 1 dawce pleryksaforu, jeden pacjent osiągnął cel terapii po dwóch dawkach pleryksaforu;

Badanie	Charakterystyka	Opis terapii	Wyniki
	<p>Uzyskanie co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $8 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg (pacjenci z rdzeniakiem zarodkowym), $2 \cdot 10^6$ komórek CD34+ na każdy przeszczep ($n^*=4$), - $5 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg ($n=1$) u pacjenta z chłoniakiem Burkitta, - $3 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg u pacjentów z neuroblastomą. 		<ul style="list-style-type: none"> • mediana liczby komórek CD34+ po monoterapii G-CSF wyniosła 2,028 komórek/μL (zakres 0,01-33,396); • wystąpiły jedynie łagodne zdarzenia niepożądane (hipokalcemia, obniżone ciśnienie krwi).
<p>Sevilla 2012 Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 pacjentów ≤ 18 r.ż., mediana wieku: 12,5 lat (zakres 6 – 18 lat); • 3 pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym, 2 pacjentów ze mięsakiem Ewinga, 1 pacjent z toczniem rumieniowatym układowym, 1 pacjent z chorobą Hodgina, 1 pacjent z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. <p><u>Wcześniejsza terapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy pacjenci poddani byli wcześniej chemioterapii (mediana przyjętych cykli wyniosła 9,5, zakres 3-15); • 3 pacjentów poddano wcześniejszej radioterapii; • w celu mobilizacji podawano pacjentom standardowy schemat chemioterapii oraz cytokiny (z czego 3 pacjentów otrzymywało wysokie dawki cytokin). <p><u>Cel terapii:</u></p> <p>Uzyskanie co najmniej $2 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg.</p> <p>U 3 pacjentów pomimo nieosiągniętego celu terapii, podjęto próbę poboru komórek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 5 pacjentów otrzymało skojarzoną terapię G-CSF+pleryksafor, a 3 pacjentów otrzymało terapię skojarzoną G-CSF+pleryksafor+chemioterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6/8 (75%) pacjentów osiągnęło cel terapii (4 pacjentów po jednej dawce, 2 po dwóch dawkach pleryksaforu); • mediana liczby komórek CD34+ wyniosła $3,6 \cdot 10^6$ komórek CD34+/kg (zakres $3,4-4,09 \cdot 10^6$); • mediana liczby komórek CD34+ po pierwszej próbie mobilizacji standardową terapią wyniosła 8 CD34+/μL, natomiast po zastosowaniu pleryksaforu wyniosła 31,5 CD34+/μL (zakres 18-149, $p=0,03$); • zdarzenia niepożądane po zastosowaniu pleryksaforu wystąpiły u dwóch pacjentów (ból kości oraz gorączka, niepokój i koszmary).

* napromieniowanie podano jako terapię ratunkową z powodu ucisku rdzenia;

** liczba transplantacji;

Skróty: G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n – liczba transplantacji; P – pleryksafor,

6.2.2. Analiza bezpieczeństwa

6.2.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania MOZAIC

Bezpieczeństwo terapii pleryksaforem zostało ocenione w populacji ITT czyli uwzględniającej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Zgony

W czasie części 1. badania zmarło 4 pacjentów: jeden pacjent przyjmujący pleryksafor w dawce 160 μ g/kg, jeden pacjent przyjmujących lek w dawce 240 μ g/kg oraz dwóch pacjentów przyjmujących dawkę 340 μ g/kg. W części 2. badania zmarło łącznie 6 pacjentów: 3 z grupy badanej interwencji oraz 3 pacjentów z grupy kontrolnej. Autorzy badania nie podali przyczyny zgonu pacjentów.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs) zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły się lub stały się ciężkie od momentu

włączenia do badania do 30. dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAEs) zdefiniowano jako niespodziewane zdarzenia, które wywołały: śmierć, zagrożenie życia, wymagały hospitalizacji, skutkowały znaczną niepełnosprawnością czy niezdolnością do pracy. Na TEAEs ogółem składały się zarówno SAEs jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. non-serious adverse events).

W czasie pierwszej części badania w podgrupie pacjentów leczonych pleryksaforem TRAEs wystąpiły u 4 z 9 (44%) pacjentów. Natomiast u żadnego pacjenta nie wystąpiło SAE. W części 2. badania TRAEs wystąpiły u 23 pacjentów w grupie interwencji i 10 pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast SAE wystąpiły łącznie u 9 pacjentów w grupie badanej interwencji oraz u 4 pacjentów w grupie kontrolnej.

Najczęściej występującym SAEs w fazie randomizowanej badania była gorączka neutropeniczna (grupa badanej interwencji 10% vs grupa kontrolna 13%). Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (non-SAEs, ang. non-serious adverse events) wystąpiły łącznie u 20 pacjentów w grupie badanej interwencji oraz u 10 pacjentów w grupie kontrolnej. Najczęściej występującymi non-SAEs były zmniejszenie liczby płytek krwi (odpowiednio 20% vs 13%) oraz anemia (odpowiednio 30% vs 20%). Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej. W przypadku non-SAEs ograniczono się do zestawienia jedynie najczęściej występujących zdarzeń.

W części 1. badania w grupie pacjentów stosujących pleryksafor w dawce 240 µg/kg wystąpiły łącznie 3 zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (ang. non-serious adverse events) u pojedynczych pacjentów: infekcja Enterobacter, oparzenie termiczne, wymioty oraz nudności u dwóch pacjentów.

Tabela 14. Analiza bezpieczeństwa pleryksaforu: TEAEs i SAEs

Punkt końcowy	P + G-CSF		G-CSF		OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*^
	N	n* (%)	N	n* (%)		
TEAEs ogółem	30	23 (76,7)	15	10 (66,7)	1,64 (0,42; 6,44) p=0,4765	10,00 (-18,25; 38,25) p=0,4878
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia ogółem		9 (30)		4 (26,7)	1,18 (0,29; 4,71) p=0,8162	3,33 (-24,41; 31,08) p=0,8138

* Oszacowania własne analityków

^ wartości RD przedstawione w punktach procentowych

Skróty: G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n – liczba pacjentów; OR – iloraz szans (ang. odds ratio), P – pleryksafor, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), SAEs – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse events), TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poszczególne SAEs oraz najczęściej występujące non-SAEs

Zdarzenia niepożądane	P + G-CSF (N=30)	G-CSF (N=15)	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*^
	n (%)	n (%)		
SAEs				
Zatorowość płucna	0	1 (6,67)	0,16 (0,01; 4,13) p=0,2682	-6,67 (-21,62; 8,29) p=0,3823
Niewydolność szpiku kostnego	1 (3,33)	0	1,58 (0,06; 41,03) p=0,7843	3,33 (-8,06; 14,72) p=0,5663
Gorączka neutropeniczna	3 (10)	2 (13,33)	0,72 (0,11; 4,87) p=0,7381	-3,33 (-23,61; 16,94) p=0,7473
Leukopenia	0	1 (6,67)	0,16 (0,01; 4,13) p=0,2682	-6,67 (-21,62; 8,29) p=0,3823
Pancytopenia	2 (6,67)	0	2,72 (0,12; 60,29) p=0,5269	6,67 (-6,16; 19,49) p=0,3084
Wodogłowie	1 (3,33)	0	1,58 (0,06; 41,03) p=0,7843	3,33 (-8,06; 14,72) p=0,5663
Gorączka	2 (6,67)	0	2,72 (0,12; 60,29) p=0,5269	6,67 (-6,16; 19,49) p=0,3084
Infekcja brzuszna	0	1 (6,67)	0,16 (0,01; 4,13) p=0,2682	-6,67 (-21,62; 8,29) p=0,3823
Bakteriemia enterobakteryjna	0	1 (6,67)	0,16 (0,01; 4,13) p=0,2682	-6,67 (-21,62; 8,29) p=0,3823
non-SAEs				

Zdarzenia niepożądane	P + G-CSF (N=30)	G-CSF (N=15)	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*^
	n (%)	n (%)		
non-SAEs ogółem	20 (66,67)	10 (66,67)	1,00 (0,27; 3,72) p=1,0000	0,00 (-29,22; 29,22) p=1,0000
Zmęczenie	0	3 (20)	0,06 (0,00; 1,22) p=0,0669	-20,00 (-40,74; 0,74) p=0,0587
Zmniejszenie liczby płytek krwi	6 (20)	2 (13,33)	1,63 (0,29; 9,23) p=0,5838	6,67 (-15,71; 29,05) p=0,5593
Anemia	9 (30)	3 (20)	1,71 (0,39; 7,58) p=0,4774	10,00 (-16,05; 36,05) p=0,4518
Ból brzucha	3 (10)	0	3,95 (0,19; 81,49) p=0,3743	10,00 (-4,03; 24,03) p=0,1624
Biegunka	3 (10)	1 (6,67)	1,56 (0,15; 16,37) p=0,7129	3,33 (-13,24; 19,90) p=0,6934
Nudności	2 (6,67)	3 (20)	0,29 (0,04; 1,93) p=0,1992	-13,33 (-35,46; 8,79) p=0,2375
Wymioty	3 (10)	2 (13,33)	0,72 (0,11; 4,87) p=0,7381	-3,33 (-23,61; 16,94) p=0,7473
Hipoalbuminemia	3 (10)	1 (6,67)	1,56 (0,15; 16,37) p=0,7129	3,33 (-13,24; 19,90) p=0,6934
Katar	3 (10)	1 (6,67)	1,56 (0,15; 16,37) p=0,7129	3,33 (-13,24; 19,90) p=0,6934

* oszacowania własne analityków;

^ wartości RD przedstawione w punktach procentowych

Skróty: G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor), n – liczba pacjentów mająca zdarzenie; N – liczba pacjentów w grupie, non-SAEs – zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (ang. non-serious adverse events), P – pleryksafor, SAEs – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse events)

6.2.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Mozobil:

W ChPL Mozobil podano, że doświadczenie dot. stosowania ocenianego leku u dzieci i młodzieży jest ograniczone i nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leku Mozobil w populacji < 18 r.ż.

Na podstawie dwóch badań III fazy (301 pacjentów) z grupą kontrolną otrzymującą placebo i 10. badań II fazy (242 pacjentów) bez grupy kontrolnej stwierdzono, że do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i nudności, a do działań niepożądanych występujących często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, bębnica, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, nadmierne wydzielanie potu, rumień, bóle stawów, bóle kostno-mięśniowe, przewlekłe zmęczenie oraz złe samopoczucie.

Ponadto w ChPL Mozobil w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że:

- po zastosowaniu produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego podczas leukaferazy może dojść do pobrania komórek nowotworowych uwolnionych ze szpiku kostnego;
- nie zaleca się stosowania pleryksaforu w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych ani pobierania szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem białaczki, z uwagi na fakt, że w niektórych przypadkach stwierdzono zwiększenie liczby komórek białaczkowych we krwi;
- stosowanie produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF powoduje zwiększenie puli krążących leukocytów oraz macierzystych komórek krwiotwórczych. Podczas leczenia produktem leczniczym Mozobil należy monitorować leukocytozę;
- obserwowano małopłytkowość u pacjentów otrzymujących Mozobil;

- stwierdzono niezbyt częste przypadki reakcji ogólnoustrojowych (np. pokrzywka, obrzęk okołogałkowy, duszność lub niedotlenienie) związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Mozobil we wstrzyknięciach podskórnych. Objawy ustępowały samoistnie lub pod wpływem leczenia (stosowano np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, nawodnienie lub tlenoterapię);
- po wstrzyknięciach podskórnych mogą wystąpić reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Mozobil (pleryksafor).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (148 przypadków), w tym najczęściej raportowano: gorączkę (23 przypadków), śmierć (16 przypadków) i nieskuteczność leku (13 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (133 przypadków), w tym najczęściej raportowano: biegunka, nudności i wymioty (kolejno: 53, 50, 29 przypadków).
- zaburzenie krwi i układu chłonnego (101 przypadków), w tym najczęściej raportowano: trombocytopenię (34 przypadków), gorączkę neutropeniczną (30 przypadków) i anemię (17 przypadków);

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Mozobil na stronach URPL.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Mozobil na stronach EMA.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację, że w okresie od lipca 2016 r. do września 2016 r. nie zidentyfikowano żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania Mozobilu, a w tej chwili nie są wymagane żadne działania regulacyjne.

Baza ADRR

Analitycy Agencji przeszukali również bazę ADRR. Odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Mozobil (pleryksafor). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (50 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (38 przypadków);
- zaburzenie krwi i układu chłonnego (26 pacjentów).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z zapisami 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. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Mozobil u dzieci w wieku 0 do 1 roku oraz w wieku 1 roku do 18 lat z mielosupresją spowodowaną chemioterapią nowotworów złośliwych, która wymaga autologicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Na stronie FDA podano, iż skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Mozobil nie były oceniane w populacji pediatrycznej.

W opinii prof. Styczyńskiego, *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 (opinia własna, ze względu na brak dostępnych danych; opinia ta jest potwierdzona istniejącymi rekomendacjami)*. Ponadto w opinii prof. Styczyńskiego pleryksafor jest lekiem bezpiecznym.

W opinii prof. Matysiaka, *korzyść [stosowania produktu leczniczego Mozobil] przewyższa ryzyko. Prof. Matysiak uważa, że Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest skuteczny w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia.*

8. Konkurencyjność cenowa

Obecnie w Polsce dla leku Mozobil nie ma technologii alternatywnej tym samym w ramach niniejszego raportu nie uwzględniono aktywnego leczenia jako komparatora.

Produkt leczniczy Mozobil (od lipca 2019 r.) jest refundowany w Polsce w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Cena hurtowa brutto (CHB) i jednocześnie wysokość limitu finansowania (lek jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie) wynosi 26 399,52 PLN za 1 fiolkę po 1,2 ml w postaci roztworu 20 mg/ml do wstrzykiwań.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, 1 cykl leczenia lekiem Mozobil obejmuje wykorzystanie 4 fiolek (dziennie stosuje się jedną fiolkę leku). Dawkowanie leku wskazane w zleceniu MZ to 4 podania po 0,24 mg/kg mc. Koszt 1 fiołki podany w zleceniu (cena zbytu netto) wynosi ██████ PLN. Obliczona na podstawie wskazanej ceny zbytu netto przez analityków Agencji rządowa cena zbytu wynosi ██████ PLN, a cena hurtowa brutto wynosi ██████ PLN. Tym samym istnieje niewielka rozbieżność między obliczoną CHB a widniejącą w obowiązującym Obwieszczeniu MZ. Analitycy Agencji do dalszych obliczeń przyjęli cenę hurtową brutto w wysokości 26 399,52 PLN (obowiązująca CHB w Obwieszczeniu MZ).

W tabeli poniżej przedstawiono koszt terapii (4 fiołki).

Tabela 16. Koszt 1 cyklu terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta

Kategoria kosztów	Koszt brutto stosowania pleryksaforu (Mozobil) [PLN]
1 fiolka	26 399,52 PLN
1 cykl (4 fiołki)	105 598,08 PLN

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

W publikacji Wachowiak 2018 podano, iż w 2016 roku w Polsce u dzieci i młodzieży wykonano 44 auto-HSCT. Polskie wytyczne PTOK 2013 podają, iż niepowodzenie mobilizacji zdarza się w przypadku 10–40% pobrań autologicznych.

W opinii prof. Styczyńskiego w *Polsce jest wykonywanych około 40 autotransplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci rocznie. Szacunkowo do 25% (czyli orientacyjnie do 10 pacjentów) może wymagać zastosowania Mozobilu (pleryksaforu)*. Ponadto profesor wskazał, że uwzględniając wskazanie będące przedmiotem zlecenia w skali kraju stosowania pleryksaforu może wymagać kilku-kilkunastu pacjentów rocznie. Natomiast w opinii prof. Matysiaka, lek Mozobil mógłby być stosowany u kilkunastu dzieci rocznie.

Analitycy Agencji zdecydowali przeprowadzić obliczenia uwzględniające powyższe warianty liczebności populacji docelowej: liczebność minimalna – 10 osób (zgodnie z opinią prof. Styczyńskiego), maksymalna 18 (zgodna z piśmiennictwem: 40% spośród 44) oraz prawdopodobna – 14 osób (wartość środkowa, zgodna z opinią prof. Matysiaka).

Tabela 17. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Wariant	Liczebność populacji	Ilość cykli	Koszt brutto stosowania pleryksaforu (Mozobil) [PLN]
prawdopodobny	10	1 cykl (4 fio ki)	1 055 981 PLN
minimalny	14	1 cykl (4 fio ki)	1 478 373 PLN
maksymalny	18	1 cykl (4 fio ki)	1 900 765 PLN

W wariantcie prawdopodobnym (14 dzieci rocznie) koszt refundacji terapii lekiem Mozobil dla płatnika publicznego wyniesie 1,48 mln PLN, w wariantcie minimalnym (10 dzieci rocznie) 1,06 mln PLN, w wariantcie maksymalnym 1,90 mln PLN.

Komentarz Agencji

Interpretując powyższe dane należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawionych oszacowań. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę, że powyższe dane dotyczą zastosowania pleryksaforu u wszystkich pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepienia. Tymczasem obecnie w populacji pediatrycznej pleryksafor może być refundowany w ramach RDTL we wskazaniach: neuroblastoma (ICD-10: C74.1), mięsak Ewinga (ICD-10: C41), retinoblastoma (ICD-10: C69.2) oraz guz Wilmsa (ICD-10: C64) – zlecenia MZ, które otrzymały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT nie zawierały ograniczenia wiekowego. W polskiej publikacji Wachowiak 2018 wskazano, że przeszczepy autologiczne u dzieci wykonuje się głównie w leczeniu nerwiaka płodowego (neuroblastomy) oraz guza Ewinga, rzadko w innych wskazaniach.

Zatem można wnioskować, że większość pacjentów pediatrycznych wymagających terapii pleryksaforem może obecnie uzyskać dostęp do niej w ramach RDTL, a liczba pacjentów z innymi wskazaniem, którzy skorzystaliby z refundacji leku będzie znacznie niższa niż przyjęta w oszacowaniach i może wynosić kilku pacjentów rocznie.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Korzystano również z baz informacji medycznych (Medline, Embase, Cochrane Library) oraz wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.08.2019 r. Poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów poddawanych auto-transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. W pierwszej kolejności poszukiwano wytycznych nieograniczających się do pojedynczych jednostek chorobowych. W celu odnalezienia najnowszych rekomendacji w raporcie uwzględniano wyłącznie wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 9 lat.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje wytycznych klinicznych: 1 polskie (PTOK 2013) oraz 3 amerykańskie: NCI 2019-HCT, ASBMT 2014a i ASBMT 2014b. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów wymagających transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. W wytycznych nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla dzieci poddawanych autologicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><i>Zgromadzenie materiału wystarczającego do transplantacji wymaga uprzedniej stymulacji dawcy (mobilizacji), do czego wykorzystuje się czynniki wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF, ang. granulocyte-colony stimulating factor) w monoterapii (7,5–10 µg/kg/d) lub w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) (drugi sposób stosuje się wyłącznie przy autologicznych przeszczepach krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) (...).</i></p> <p><i>Komórki macierzyste z krwi obwodowej pozyskuje się metodą leukaferazy, co często wymaga założenia centralnego cewnika żylnego. Pierwszy zabieg wykonuje się w 5. dniu stosowania G-CSF, a w przypadku chemomobilizacji — w okresie wzrostu liczby neutrofilii po okresie neutropenii i potwierdzeniu, że liczba krążących we krwi komórek o fenotypie CD34+ (CD34+ – znacznik błonowy komórek macierzystych i progenitorowych) wynosi przynajmniej 10/µl (...).</i></p> <p><i>W przypadku auto-HSCT za liczbę wystarczającą do pojedynczej transplantacji uznaje się 2 x 10⁶ komórek CD34+ w przeliczeniu na 1 kg masy ciała. Podczas planowania podwójnej procedury auto-HSCT dąży się do pobrania 5 x 10⁶/kg masy ciała komórek CD34+(...). W przypadku nieuzyskania odpowiedniej liczby komórek CD34+ po pierwszej leukaferazie zabieg można powtórzyć w kolejnych dniach.</i></p> <p><i>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. Do czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji zalicza się: długotrwałe stosowanie CTH z zastosowaniem leków mielotoksycznych (np. melfalanu, analogów puryn, platynowców) oraz stosowanie leków immunomodulujących, radioterapii obejmującej obszary krwiotworzenia i występowanie cytopenii w okresie bezpośrednio poprzedzającym mobilizację. Komórki macierzyste przewidziane do auto-HSCT wymagają krioprezewacji (tj. odpowiedniej preparatyki, kontrolowanego komputerowo mrożenia i przechowywania w parach ciekłego azotu).</i></p> <p><i><u>Poziom jakości dowodów:</u> nie dotyczy.</i></p> <p><i><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCI 2019 (amerykańskie) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci. Pacjentów, u których rozważa się auto-HSCT poddaje się chemioterapii w celu określenia wrażliwości nowotworu na leczenie i zminimalizowania ryzyka zainfekowania nowotworem szpiku kostnego. Po kilku cyklach chemioterapii, pacjentów poddaje się zabiegowi leukaferazy tj. pobrania komórek macierzystych z krwi obwodowej po wcześniejszej stymulacji G-CSF. Czynniki wzrostu takie jak G-CSF stosuje się w celu zwiększenia liczby krążących we krwi komórek CD34+ (komórki macierzyste i progenitorowe). W przypadku pacjentów, u których liczba komórek CD34+ jest niezadawalająca można zastosować alternatywne metody mobilizacji komórek (np. pleryksafor), które często okazują się skuteczne. Pobrane komórki macierzyste z krwi obwodowej poddaje się krioprezerwacji. Po zakończeniu intensywnego schematu przygotowującego pobrane komórki są zwracane pacjentowi w czasie przeszczepienia. Najczęstszymi wskazaniami do auto-HSCT u pacjentów pediatrycznych są: neuroblastoma wysokiego ryzyka, nawrotowy chłoniak Hodgkina i chłoniak niezłaniarczy; nawrotowe guzy mózgu wysokiego ryzyka, nawrotowe i oporne guzy zarodkowe. <u>Poziom jakości dowodów:</u> nie dotyczy. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>ASBMT 2014a (amerykańskie) Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej do autologicznego oraz allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wszystkie rekomendacje opisane poniżej mają poziom dowodów C. <u>Optymalny czynnik wzrostu szpiku i schemat dawkowania w początkowej mobilizacji u pacjentów pediatrycznych:</u> W przypadku monoterapii G-CSF: <ul style="list-style-type: none"> • Filgrastym w dawce 10 µg/kg/dobę, w pojedynczej dawce z leukaferazą rozpoczynającą się piątego dnia; • Pleryksafor i filgrastym. Chemioterapia w połączeniu z G-CSF: <ul style="list-style-type: none"> • Filgrastym 5-10 µg/kg/dobę, w pojedynczej dawce, podany co najmniej 24 h po zakończonej chemioterapii, z leukaferazą rozpoczynającą się, gdy poziom komórek macierzystych w krwi obwodowej lub liczba białych krwinek osiągnie odpowiednią ilość, lub • Pegfilgrastym 100 µg/kg, w pojedynczej dawce, podany co najmniej 24 h po zakończonej chemioterapii, z leukaferazą rozpoczynającą się, gdy poziom komórek macierzystych w krwi obwodowej jest odpowiedni. W przypadku chemomobilizacji u pacjentów pediatrycznych rodzaj chemioterapii jest dobierany w zależności od rodzaju nowotworu. <u>Pacjenci z wysokim ryzykiem niepowodzenia mobilizacji komórek macierzystych:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie up-front) pleryksaforu lub dodanie pleryksaforu lub zastosowanie chemomobilizacji podczas wstępnej mobilizacji; • Leukaferaza o dużej objętości. <u>Pacjenci z niepowodzeniem początkowej próby mobilizacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pleryksafor + czynniki wzrostu; • Chemioterapia + czynniki wzrostu. <u>Siła rekomendacji:</u> <i>A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny (SR, ang. systematic review) lub randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. randomized controlled trial) ocenione na 1++ i bezpośrednio dotyczące populacji docelowej lub przegląd systematyczny z badań RCT lub zbiór dowodów składających się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio dotyczących docelowej populacji i wykazujących spójność wyników.</i> <i>B – zbiór dowodów składających się z badań ocenionych na 2++, bezpośrednio dotyczących populacji docelowej i wykazujących spójność wyników lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenianych na 1++ lub 1+.</i> <i>C – zbiór dowodów składających się z badań ocenionych na 2+, bezpośrednio dotyczących populacji docelowej i wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenionych na 2++.</i> <i>D – Dowody ocenione na 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+.</i> <u>Poziom dowodów:</u> 1++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego, 1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego, 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu lub przypadkowością i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy, 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe z niskim ryzykiem błędu lub przypadkowością, i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3 – badania nieanalityczne np.: serie przypadków, opisy przypadków, 4 – opinie ekspertów. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>ASBMT 2014b (amerykańskie) Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą optymalizacji strategii auto-HSCT w populacji ogólnej. <u>Zapobieganie niepowodzeniu pierwszej mobilizacji komórek macierzystych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie zapobiegawczo pleryksaforu w zależności od ilości CD34+ w krwi obwodowej, chociaż nie był oceniany w badaniu III fazy, wydaje się zapobiegać niepowodzeniu mobilizacji. Mobilizacja w stanie ustalonym (ang. steady-state) z zastosowaniem pleryksaforu i G-CSF w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie up-front) jest niezawodną strategią zapobiegania ponownej mobilizacji. Chemomobilizacja + pleryksafor + G-CSF to nowa metoda mobilizacji zasługująca na dalszą ocenę w badaniach prospektywnych. <p><u>Rekomendacje dotyczące pierwszej linii mobilizacji (ogólne zalecenia dla wszystkich pacjentów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wybór pomiędzy zastosowaniem chemomobilizacji a mobilizacją z zastosowaniem cytokin w stanie ustalonym (ang. steady-state) pozostaje w stanie debat, ponieważ wyniki porównań tych terapii nie są jednoznaczne. Należy rozważyć samodzielną chemomobilizację u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię ratunkową lub u pacjentów, u których zawiodły inne strategie terapeutyczne. Dane popierające zastosowanie większej dawki cyklofosfamidu (>4 g/m²) są ograniczone w świetle zwiększonej toksyczności. Zastosowanie w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie up-front) pleryksaforu jest odpowiednią opcją dla wszystkich pacjentów, a w szczególności gdy celem jest uzyskanie możliwie najwyższej liczby komórek CD34+, jeśli liczba komórek CD34+ nie jest możliwa do określenia w czasie rzeczywistym lub jeśli priorytetem jest zmniejszenie dni aferezy. Zapobiegawcze zastosowanie pleryksaforu, uzależnione od liczby komórek CD34+ w krwi obwodowej, jest zalecane również w innych przypadkach. Zalecenia dotyczące preferencyjnego zastosowania chemomobilizacji (chemioterapia + czynniki wzrostu) bądź pleryksaforu + G-CSF w pierwszej linii mobilizacji nie są określone z powodu braku wystarczających dowodów. Należy rozważyć przeprowadzenie kontrolowanego prospektywnego badania porównującego powyższe dwie terapie. <p><u>Rekomendacje dotyczące remobilizacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy stosować mobilizacji z użyciem cytokin w monoterapii w celu remobilizacji. Pleryksafor powinien być zastosowany w celu remobilizacji u pacjentów, u których inne terapie niezawierające pleryksaforu zawiodły, ale także może być skuteczny u pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja z zastosowaniem pleryksaforu okazała się nieskuteczna. Na schematy remobilizacji składają się: pleryksafor + G-CSF oraz chemomobilizacja + G-CSF + pleryksafor. Dodanie pleryksaforu do chemomobilizacji w celu remobilizacji powinno zostać zbadane w prospektywnym badaniu klinicznym, Chemomobilizacja jest akceptowalnym schematem remobilizacji u pacjentów, u których zawiodła mobilizacja z zastosowaniem cytokin w monoterapii. <p><i>Brak informacji o poziomie rekomendacji i jakości dowodów.</i> <u>Źródło finansowania:</u> projekt był finansowany przez Celgene, Millenium, Sanofi, Onyx, Genentech, Novartis, Genzyme, Therakos, Seattle Geetics, Spectrum Pharmaceuticals, i Otsuka.</p>

Skróty: ASBMT - American Society for Blood and Marrow Transplantation, auto-HSCT - autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), G-CSF - czynnik wzrostu kolonii granulocytowych (ang. granulocyte-colony stimulating factor), NCI – National Cancer Institute, m.c. masa ciała, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial), SR – przegląd systematyczny (ang. systematic review)

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie pleryksaforu jako czynnika stosowanego w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Wytyczne PTOK 2013 oraz NCI 2019 w początkowej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych zalecają zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, w tym filgrastym i pegifilgrastym) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Jednakże wytyczne ASBMT wskazują również na możliwość zastosowania pleryksaforu w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie up-front) u wszystkich pacjentów w skojarzeniu z G-CSF. Jednocześnie wytyczne ASBMT 2014 wskazują, że zalecenia dotyczące preferencyjnego zastosowania chemomobilizacji (chemioterapia + czynniki wzrostu) bądź pleryksaforu + G-CSF w pierwszej linii mobilizacji nie są określone z powodu braku wystarczających dowodów.

Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF zalecany jest również w celu zapobiegania niepowodzeniu pierwszej mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia mobilizacji komórek macierzystych. Ponadto wytyczne wskazują, iż pleryksafor zalecany jest również u pacjentów poddawanych remobilizacji. Na schematy remobilizacji składają się: pleryksafor + G-CSF oraz chemomobilizacja + G-CSF + pleryksafor.

Opinie ekspertów

Opinię eksperta klinicznego dotyczącą terapii rekomendowanych oraz stosowanych u pacjentów pediatrycznych przed autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Warto mieć na uwadze, iż w niektórych pytaniach ekspert wskazywał również refundowane technologie medyczne stosowane standardowo przed auto-HSCT.

Tabela 19. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Technologia	Ekspert Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Standardowym postępowaniem jest zastosowanie G-CSF (czynnik wzrostu granulocytów) zazwyczaj po zastosowaniu chemioterapii. <i>Mozobil (pleryksafor) może być stosowany (...) po chemioterapii wysokodawkowej u pacjentów z postacią w IV stopniu zaawansowania, oporną lub nawrotową guzów litych i dodatkowo są to tzw. „poor mobilizers”, czyli nie odpowiadają na zastosowanie G-CSF.</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Podanie G-CSF (przed separacją autologicznych komórek krwiotwórczych). <i>Mozobil stosuje się wyłącznie u pacjentów, u których nie ma odpowiedzi na G-CSF lub jest ona bardzo słaba, niezabezpieczająca wystarczającej liczby komórek krwiotwórczych do wykonania autotransplantacji.</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	G-CSF + pleryksafor <i>Ze względu na rzadkie wskazanie do zastosowania pleryksaforu u dzieci z guzami litymi, zakwalifikowanych do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i dodatkowo nie poddających się mobilizacji z zastosowaniem G-CSF i separacji komórek krwiotwórczych – nie ma oddzielnych danych dla tej grupy.</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Ze względu na rzadkość tej sytuacji klinicznej nie ma rekomendacji krajowych. Istnieje zalecenie ogólne dla pacjentów z guzami litymi, po chemioterapii, przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.</i>

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wytyczne kliniczne oprócz pleryksaforu w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych wskazują na zastosowanie G-CSF (filgrastym, pegfilgrastym) oraz chemioterapii w skojarzeniu z G-CSF. W przypadku pacjentów pediatrycznych rodzaj chemioterapii w ramach chemomobilizacji jest dobierany w zależności od rodzaju nowotworu. Prof. Styczyński wskazuje, że w Polsce standardowym postępowaniem w analizowanym wskazaniu jest zastosowanie G-CSF zazwyczaj po zastosowaniu chemioterapii. Natomiast w przypadku niepowodzenia tej terapii stosuje się pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF.

Terapia G-CSF (filgrastym) stosowana w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej jest refundowana w Polsce w ramach refundacji aptecznej oraz katalogu chemioterapii. Ponadto pleryksafor jest terapią dodawaną do G-CSF stąd nie może ona stanowić dla pleryksaforu komparatora.

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

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Bitan 2016	Bitan M, Eshel R, Sadot E, et. al., Combined plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for harvesting high-dose hematopoietic stem cells: Possible niche for plerixafor use in pediatric patients, <i>Pediatr Transplantation</i> 2016; 20: 565–571.
MOZAIC NCT01288573	A Phase 1/2 Combined Dose Ranging and Randomised, Openlabel, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Plerixafor in Addition to Standard Regimens for Mobilisation of Haematopoietic Stem Cells into Peripheral Blood, and Subsequent Collection by Apheresis, Versus Standard Mobilisation Regimens Alone in Paediatric Patients, Aged 1 to <18 Years, with Solid Tumours Eligible for Autologous Transplants, EU Clinical Trials Register, 2017.
Sevilla 2012	Sevilla J, Schiavello E, Madero L, et.al., Priming of Hematopoietic Progenitor Cells by Plerixafor and Filgrastim in Children With Previous Failure of Mobilization With Chemotherapy and/or Cytokine Treatment, <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> , Volume 34, Number 2, March 2012.
Teusink 2016	Teusink A, Pinkard S, Davies S, et.al., Plerixafor is safe and efficacious for mobilization of peripheral blood stem cells in pediatric patients, <i>Transplantation and cellular engineering</i> , <i>Transfusion</i> 2016, vol. 56; p.1402–1405.
Rekomendacje kliniczne	
ASBMT 2014a	Doung H, K, Savani B, N, Copelan, E, et.al Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 20, 1262-1273, 2014.
ASBMT 2014b	Giralt S, Costa L, Schreiber J, et.al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> 20, 295-308, 2014.
NCI-HCT 2019	National Cancer Institute. Childhood Hematopoietic Cell Transplantation (PDQ)—Health Professional Version 2019. General Information About Hematopoietic Cell Transplantation (HCT); https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-hct-hp-pdq , data odczytu: 26.08.2019 r.
PTOK 2013	Giebel S, Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej— 2013 r.
Pozostałe publikacje	
Basak 2011	Basak G, W, Mikala G, Koristek Z, et.al. Plerixafor to rescue failing chemotherapy-based stem cell mobilization: it's not too late. <i>Leukemia & Lymphoma</i> , September 2011; 52(9): 1711–1719.
Basak 2012	Basak GW, Jędrzejczak WW ; Mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych — wczoraj i dziś; <i>Hematologia</i> 2012; 3, 1: 9–24.
ChPL Mozobil	Charakterystyka produktu leczniczego Mozobil https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160302134414/anx_134414_pl.pdf , data dostępu 20.08.2019 r.
ChPL Mozobil FDA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022311s018lbl.pdf ; data dostępu: 26.08.2019 r.
Giebel 2015	Giebel S. Postępy w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych. <i>Advances in hematopoietic stem cells transplantation</i> . <i>Hematologia</i> 2015, tom 6, nr 1, 85–89.
Interna Szczeklika 2017	Interna Szczeklika 2017, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2017
Wachowiak 2018	Wachowiak J, Chybicka A, Kowalczyk JR, Wysocki M, Goździk J, Górczyńska E, Kałwak K, Styczyński J, Drabko K, Pieczonka A, Development and current use of in hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents in Poland: report of the Polish Pediatric Study Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Polish Society for Pediatric Oncology and Hematology, <i>Transfusion and Apheresis Science</i> (2018).

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 12.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	plerixafor octahydrochloride [Supplementary Concept]	1073
2	Mozobil [Title/Abstract]	40
3	Mezobil [Title/Abstract]	0
4	Plerixafor [Title/Abstract]	605
5	JM 3100 [Title/Abstract]	4
6	JM3100 [Title/Abstract]	8
7	AMD 3100 [Title/Abstract]	73
8	AMD3100 [Title/Abstract]	1200
9	AMD-3100 [Title/Abstract]	73
10	Bicyclam [Title/Abstract]	102
11	((((((((plerixafor octahydrochloride[Supplementary Concept]) OR Mozobil[Title/Abstract]) OR Mezobil[Title/Abstract]) OR Plerixafor[Title/Abstract]) OR JM 3100[Title/Abstract]) OR JM3100[Title/Abstract]) OR AMD 3100[Title/Abstract]) OR AMD3100[Title/Abstract]) OR AMD-3100[Title/Abstract]) OR Bicyclam[Title/Abstract]	1968
12	autologous transplantation [MeSH Terms]	48688
13	Autotransplantation [Title/Abstract]	5121
14	Autotransplantations [Title/Abstract]	120
15	Autografting [Title/Abstract]	1526
16	Autograftings [Title/Abstract]	2
17	Autologous [Title/Abstract]	83985
18	(transplantation[Title/Abstract]) OR transplantations[Title/Abstract]	343165
19	(Autologous[Title/Abstract]) AND ((transplantation[Title/Abstract]) OR transplantations[Title/Abstract])	25516
20	(((autologous transplantation[MeSH Terms]) OR Autotransplantation[Title/Abstract]) OR Autotransplantations[Title/Abstract]) OR Autografting[Title/Abstract]) OR Autograftings[Title/Abstract]) OR ((Autologous[Title/Abstract]) AND ((transplantation[Title/Abstract]) OR transplantations[Title/Abstract]))	66838
21	((((((((autologous transplantation[MeSH Terms]) OR Autotransplantation[Title/Abstract]) OR Autotransplantations[Title/Abstract]) OR Autografting[Title/Abstract]) OR Autograftings[Title/Abstract]) OR ((Autologous[Title/Abstract]) AND ((transplantation[Title/Abstract]) OR transplantations[Title/Abstract]))) AND (((((((plerixafor octahydrochloride[Supplementary Concept]) OR Mozobil[Title/Abstract]) OR Mezobil[Title/Abstract]) OR Plerixafor[Title/Abstract]) OR JM 3100[Title/Abstract]) OR JM3100[Title/Abstract]) OR AMD 3100[Title/Abstract]) OR AMD3100[Title/Abstract]) OR AMD-3100[Title/Abstract]) OR Bicyclam[Title/Abstract])	273

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 12.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	plerixafor/	4642
2	plerixafor.ab,kw,ti.	1884
3	mozobil.ab,kw,ti.	174
4	Mezobil.ab,kw,ti.	0
5	JM 3100.ab,kw,ti.	6
6	JM3100.ab,kw,ti.	10
7	AMD 3100.ab,kw,ti.	126
8	AMD3100.ab,kw,ti.	2030
9	AMD-3100.ab,kw,ti.	126
10	Bicyclam.ab,kw,ti.	141
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	5250
12	autotransplantation/	22197
13	autotransplantation.ab,kw,ti.	6183

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	Autotransplantations.ab,kw,ti.	142
15	Autografting.ab,kw,ti.	1941
16	Autograftings.ab,kw,ti.	4
17	Autologous.ab,kw,ti.	121031
18	transplantation.ab,kw,ti.	499205
19	transplantations.ab,kw,ti.	16503
20	18 or 19	502892
21	17 and 20	17 and 20
22	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 21	61158
23	11 and 22	937
24	limit 23 to embase	367
25	limit 24 to human	351
26	limit 25 to full text	235

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 12.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [plerixafor] explode all trees	0
2	(plerixafor):ti,ab,kw	154
3	(Mozobil):ti,ab,kw	17
4	(Mezobil):ti,ab,kw	0
5	(Plerixafor):ti,ab,kw	154
6	(JM 3100):ti,ab,kw	22
7	(JM3100):ti,ab,kw	0
8	(AMD 3100):ti,ab,kw	6
9	(AMD3100):ti,ab,kw	29
10	(AMD-3100):ti,ab,kw	6
11	(Bicyclam):ti,ab,kw	5
12	#1 or# 2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	169
13	MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees	1530
14	(autologous transplantation):ti,ab,kw	5688
15	(Autotransplantation):ti,ab,kw	475
16	(Autotransplantations):ti,ab,kw	2
17	(Autografting):ti,ab,kw	169
18	(Autograftings):ti,ab,kw	0
19	(Autologous):ti,ab,kw	10793
20	(transplantation):ti,ab,kw	30923
21	(transplantations):ti,ab,kw	287
22	#20 or #21	30955
23	#19 and #22	5689
24	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #23	5984
25	#12 and #24	86

12.2. Diagram selekcji badań pleryksaforu

