



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Iwilfin (eflornithine)

we wskazaniu:

**redukcja ryzyka nawrotu kolejnego nauroblastoma
(4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji,
odpowiadającego na wcześniejsze leczenie**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OTAD.414.3.2026

Data ukończenia: 1 lipca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Problem zdrowotny	7
3. Wytyczne kliniczne.....	11
4. Opinie ekspertów klinicznych.....	13
5. Alternatywne technologie medyczne	18
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	19
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
6.2. Opis badań włączonych do analizy	20
6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	22
6.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	25
6.5. Podsumowanie.....	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	28
8. Kluczowe informacje.....	29
9. Źródła	30
10. Załączniki	31
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	31

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 14.4.2026, znak PLD.45340.2246.2025.10.KSz (data wpływu do AOTMiT: 14.04.2026) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

❓ Iwifin (eflornithine) tabletki;

we wskazaniu: redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie.

Produkt leczniczy Iwifin nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z informacjami załączonymi do przedmiotowego wniosku, stanowi on ponowną prośbę o finansowanie Iwifin dla pacjenta, dla którego złożono wcześniejszy wniosek o import docelowy, raport nr: OTAD.4211.2.025, nr BIP AOTMiT: 211/2025.

Do aktualnego zlecenia załączono dodatkowo:

❓ opinie prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego - Konsultanta Krajowego w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej, w której wskazano, iż:

„W związku z piątą wznową choroby nowotworowej (neuroblastoma) i wyczerpaniem terapii dostępnych w kraju, uważam za zasadne zastosowanie oraz refundację wymienionego produktu leczniczego. Nie ma w Polsce dostępnych produktów leczniczych, które mogą stanowić alternatywę w leczeniu.”

❓ Opinię dr hab. N. med. Małgorzaty Czogały - Konsultanta Wojewódzkiego w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej, w której wskazano, iż:

„Postępowanie dotyczy 16-letniego pacjenta po skojarzonym, intensywnym leczeniu pięciu wznów zwojaka zarodkowego współczulnego. Aktualnie chłopiec pozostaje w całkowitej remisji choroby. Biorąc pod uwagę dotychczasowy przebieg choroby istnieje istotne ryzyko kolejnej wznowy, a możliwości leczenia ewentualnego nawrotu byłyby ograniczone ze względu na przebyte już intensywne leczenie obejmujące zabiegi operacyjne (w tym nefrektomię), intensywną chemioterapię, w tym dwukrotnie megachemioterapię wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, dwukrotnie radioterapię, terapię MIBG, immunoterapię i chemioimmunoterapię. W mojej opinii, w oparciu o dostępne dane literaturowe, u opisanego pacjenta istnieją wskazania do zastosowania leku Iwifin, Eflornithine, który może zmniejszyć ryzyko wznowy choroby przy małym ryzyku toksyczności. Za zasadną uważam refundację wymienionego produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego. Aktualnie w opisanym wskazaniu nie jest dostępny inny sposób leczenia o porównywalnej skuteczności. Alternatywnym postępowaniem mogłaby być jedynie obserwacja pacjenta bez leczenia.”

❓ 2 opisy historii leczenia przedmiotowego pacjenta:

- z dnia 15.10.2025, obejmująca terapię w okresie od 2012 r. (pierwotne rozpoznanie neuroblastoma) do 15.10.2025 (stan remisji po V wznowie choroby);
- z dnia 04.03.2026 obejmująca terapię w okresie od 2012 r. (pierwotne rozpoznanie neuroblastoma) do grudnia 2025 (stan remisji po VI wznowie choroby).

W dokumencie wskazano, iż:

„(...) W związku z całkowitą remisją choroby (CR VII) nawrotowego neuroblastoma (dotychczas 6 wznów choroby), dobrą odpowiedzią na dotychczasowe leczenie pacjent kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego preparatem eflornitine (Iwifin tabl. a 192 mg) w dawce $2 \times 750 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ doustnie ($2 \times 3 \text{ tabl.}$) codziennie przez kolejne 2 lata leczenia, celem podtrzymania remisji i zmniejszenia ryzyka kolejnego nawrotu choroby.

Prosimy o zgodę na refundację 1-ego roku leczenia Iwifin tabl. a 192 mg (1 op. po 100 tabl.) — $2 \times 3 \text{ tabl. na dobę}$ przez 366 dni (2200 tabl.) — na rok terapii wymagane jest 22 op. leku po 100 tabl. Lek będzie zakupywany sukcesywnie, w zależności od wyników badań. (...)

Lek Iwifin (eflornithine) jest zarejestrowany przez FDA do leczenia podtrzymującego nawrotowych / opornych na leczenie neuroblastoma w remisji choroby, celem zmniejszenia ryzyka nawrotu. W Europie lek w procedurze rejestracji, obecnie dopuszczony do obrotu w Szwajcarii.

W związku z ceną leku i kosztem terapii zwracamy się z prośbą o refundację leku przez NFZ sprowadzonego na import docelowy — jest to szansa na całkowite wyleczenie pacjenta.

Wniosek na import docelowy został złożony, ale nie zakupiono (sprowadzono leku) na import docelowy do apteki z uwagi na koszt terapii, na który rodziców pacjenta obecnie nie stać. (...)

Pacjent spełnia wszystkie wskazania i nie spełnia żadnych przeciwwskazań zgodnie z ChPL produktu leczniczego do zastosowania leku w tym rozpoznaniu (nawrotowy neuroblastoma, w celu utrzymania remisji choroby). Dotychczas u chłopca nie zastosowano leczenia lekiem Iwifin (DFMO), dlatego wnioskujemy o jego refundację, ponieważ daje to chłopcu szansę na utrzymanie choroby w remisji i brak kolejnych nawrotów choroby.

Podanie leku u pacjenta daje szansę na całkowite wyleczenie chłopca.

Przypadek (dokumentacja medyczna) był konsultowany w Memorial Sloan Kettering Cancer Center USA przez wybitnego specjalistę w leczeniu neuroblastoma — dr Shakeel Modak, MD, Chief Neuroblastoma Service, który zalecił podanie eflornithine u chłopca, aby zmniejszyć ryzyko kolejnego nawrotu choroby.”

Powyższe dokumenty zostały załączone do niniejszego raportu.

[Komentarz Agencji: Należy zwrócić uwagę, iż decyzje o finansowaniu technologii medycznej w ramach importu docelowego obowiązują przez 3 lata i obejmują wszystkich pacjentów ze wskazaniem zgodnym z wnioskowanym. Zgodnie z opiniami ekspertów, otrzymanymi w trakcie procedowania poprzedniego wniosku o import docelowy Iwifin (raport nr: OTAD.4211.2.025, nr BIP AOTMiT: 211/2025), liczebność populacji docelowej wynosi ~10 pacjentów rocznie.]

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Iwifin

Nazwa produktu	Iwifin																				
Zawartość opakowania	100 tabl.																				
Skład jakościowy i ilościowy	chlorowodorek eflornityny																				
Postać farmaceutyczna	Tabletki 192 mg																				
Wskazania	<u>Wnioskowane</u>: Leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji <u>Zarejestrowane (FDA)</u>: Obniżenie ryzyka nawrotu u dorosłych i dzieci z neuroblastoma wysokiego ryzyka (HRNB), którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie wielolekowe, wielokierunkowe, w tym immunoterapię anti-GD2.																				
Dawkowanie	Dawkowanie IWILFIN jest uzależnione od powierzchni ciała. Lek powinien być podawany 2 razy dziennie, przez 2 lata lub do wystąpienia nawrotu choroby, lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Powierzchnia ciała pacjenta powinna być ponownie sprawdzana co 3 miesiące. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Tabela 2. Rekomendowane dawkowanie <table> <tr> <th>Powierzchnia ciała (m²)</th><th>Dawka</th></tr> <tr> <td>>1,5</td><td>768 mg (4 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> <tr> <td>0,75 do 1,5</td><td>576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> <tr> <td>0,5 do 0,75</td><td>384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> <tr> <td>0,25 do 0,5</td><td>192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> </table> W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min) zalecaną dawkę leku IWILFIN należy zmniejszyć o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności, redukcję dawki należy przeprowadzić zgodnie z poniższą tabelą Tabela 3. Zalecane zmniejszenie dawki leku IWILFIN w celu ograniczenia toksyczności <table> <tr> <th>Aktualna dawka</th><th>Zredukowana Dawka</th></tr> <tr> <td>768 mg (4 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td><td>576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> <tr> <td>576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td><td>384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> <tr> <td>384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td><td>192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td></tr> <tr> <td>192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie</td><td>192 mg (1 tabletki) doustnie raz dziennie</td></tr> </table>	Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka	>1,5	768 mg (4 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	0,75 do 1,5	576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	0,5 do 0,75	384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	0,25 do 0,5	192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	Aktualna dawka	Zredukowana Dawka	768 mg (4 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	192 mg (1 tabletki) doustnie raz dziennie
Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka																				
>1,5	768 mg (4 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
0,75 do 1,5	576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
0,5 do 0,75	384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
0,25 do 0,5	192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
Aktualna dawka	Zredukowana Dawka																				
768 mg (4 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
576 mg (3 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
384 mg (2 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie																				
192 mg (1 tabletki) doustnie 2 razy dziennie	192 mg (1 tabletki) doustnie raz dziennie																				

	W przypadku wystąpienia kolejnych działań niepożądanych należy kontynuować zmniejszanie dawki aż do osiągnięcia minimalnej dawki jednej tabletki 192 mg raz dziennie. Należy trwale przerwać stosowanie leku IWILFIN, jeśli pacjent nie toleruje minimalnej dawki 192 mg raz dziennie. Rekomendowane redukcje dawki IWILFIN w przypadku wystąpienia poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych przedstawiono w ulotce IWILFIN [Tabela 4]. <u>Zalecenia dotyczące sposobu przyjmowania tabletek</u> ❑ IWILFIN należy podawać doustnie dwa razy dziennie, z posiłkiem lub bez, przez dwa lata lub do czasu nawrotu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. ❑ Tabletki IWILFIN można połykać w całości, żuć lub rozgryzać. <u>Przygotowanie pokruszonych tabletek</u> ❑ W przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek, lek IWILFIN można żuć lub rozkruszyć, a następnie wymieszać z dwiema łyżkami stołowymi miękkiego pokarmu lub płynu. ❑ Należy sprawdzić wzrokowo, czy cała zawartość została spożyta. Jeśli w pojemniku pozostały jakiegokolwiek rozdrobnione cząstki tabletki, należy je wymieszać z dodatkową niewielką ilością (np. nie więcej niż 30 ml) miękkiego pokarmu lub płynu. ❑ Rozdrobniony preparat tabletki należy wyrzucić po upływie godziny. <u>Pominięcie dawki</u> ❑ Pominętą dawkę leku IWILFIN należy podać jak najszybciej. Jeśli kolejna dawka ma zostać podana w ciągu 7 godzin, pominętą dawkę należy pominąć. W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu leku IWILFIN nie należy podawać dodatkowej dawki. Należy kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z harmonogramem.
Podmiot odpowiedzialny	US WorldMeds, LLC
Status leku sierocznego	TAK – w USA
Inne informacje	<u>Mechanizm działania</u> Eflornityna jest nieodwracalnym inhibitorem enzymu dekarboksylazy ornitynowej (ODC), pierwszego i ograniczającego szybkość enzymu w biosyntezie poliamin oraz transkrypcyjnego celu genu MYCN. Poliaminy biorą udział w różnicowaniu i proliferacji komórek ssaków i są ważne dla transformacji nowotworowej. Hamowanie syntezy poliamin przez eflornitynę przywraca równowagę szlaku metabolicznego LIN28/Let-7, który bierze udział w regulacji komórek macierzystych nowotworu i metabolizmu glikolitycznego, poprzez zmniejszenie ekspresji onkogennych czynników MYCN i LIN28B w neuroblastoma z amplifikacją MYCN. W badaniach in vitro eflornityna indukowała starzenie się komórek i hamowała tworzenie neurosfer w komórkach neuroblastoma z amplifikacją MYCN i bez amplifikacji MYCN, co wskazuje na działanie cytostatyczne. Leczenie eflornityną zapobiegało lub opóźniało tworzenie się nowotworów u myszy, którym wstrzyknięto ograniczone rozcieńczenia komórek neuroblastoma z amplifikacją MYCN. <u>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</u> FDA: 13 grudzień 2023 r. Lek jest również dostępny m.in w: Szwajcarii, Australii i Wielkiej Brytanii.

Źródło: ulotka FDA Iwilfin

Komentarz Agencji

Lek nie posiada rejestracji EMA. Agencja uznała, że na podstawie dostarczonych przez firmę Norgine B.V. danych, nie można wykazać skuteczności ze względu na ograniczenia badania klinicznego NMTRC003/NCT02395666, niejasności związane z jego przeprowadzeniem i wynikami. Agencja miała również wątpliwości co do jakości i wytwarzania leku. W efekcie firma Norgine B.V. wycofała wniosek o rejestrację leku przez EMA.³

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ifinwil>

2. Problem zdrowotny

[Na podstawie Raportu Agencji nr: OT.422.01.2019 – RDTL Mozobil (pleryksafor)]

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL, NB)

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

Epidemiologia

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

Etiologia i patogeneza

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

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

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

Obraz kliniczny

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

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

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

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

Tabela 4. Objawy kliniczne a lokalizacja guza pierwotnego

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

Źródło: Chybicka 2008

Klasyfikacja

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

Tabela 5. System ustalenia stopnia zaawansowania zwojaka nerwowego współczulnego według Międzynarodowej Oceny Grup Ryzyka (INRGSS, *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)

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

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

Źródło: PTOK 2011.

Tabela 6. Międzynarodowy system klasyfikacji *neuroblastoma* (INSS, *International Neuroblastoma Staging System*)

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

Źródło: PTOK 2011.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie noworodków i niemowląt

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

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

Leczenie dzieci powyżej 1. roku życia

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

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

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

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

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

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

Rokowanie

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

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

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

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

3. Wytyczne kliniczne

W dniu 24.6.2026 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej roku przeszukano następujące źródła:

- ❑ Polska Unia Onkologii (PUO), <http://www.puo.pl/>
- ❑ Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- ❑ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- ❑ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- ❑ European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- ❑ National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- ❑ GIN (Guidelines International Network) - www.g-i-n.net/
- ❑ <https://www.tripdatabase.com>
- ❑ PubMed - www.pubmed.gov (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: neuroblastoma, eflornithine, guideline, recommendation, consensus.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych względem raportu z lutego tego roku.

W wyniku poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 1 dokument wytycznych (NCCN 2025) w których uwzględniono ocenianą technologię medyczną. Panel NCCN ds. nerwiaka niedojrzałego sugeruje, aby lekarze omawiali z pacjentami i ich rodzinami eflornitynę jako opcję terapii kontynuacyjnej (zalecenie kategorii 2B).

Dodatkowo odnaleziono również komunikat na stronie SIOOPEN z 2024, dotyczący stosowania ocenianej technologii medycznej:

SIOOPEN przedstawia swoje stanowisko dotyczące stosowania eflornityny (DFMO) u pacjentów z neuroblastomą wysokiego ryzyka w kontekście jej zatwierdzenia przez FDA oraz uruchamiania programu wczesnego dostępu (EAP) przez firmę Norgine. Organizacja uznaje, że dostępne dane — choć obarczone istotnymi ograniczeniami wynikającymi z braku randomizowanego badania — wskazują na korzyści terapeutyczne DFMO po zakończeniu standardowego leczenia, a możliwości dalszego prowadzenia klasycznego badania kontrolowanego są obecnie niewykonalne. Jednocześnie SIOOPEN podkreśla rosnące oczekiwania pacjentów i ich rodzin, wskazując na potrzebę zapewnienia możliwie najbardziej równego dostępu do terapii w różnych krajach sieci.

W związku z tym SIOOPEN popiera stosowanie eflornityny zgodnie z rejestracją FDA oraz w ramach EAP wszędzie tam, gdzie program jest dostępny, a równocześnie zobowiązuje się do systematycznego gromadzenia danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w ramach badania HR-NBL2. Organizacja zwraca uwagę, że różnice w tempie wdrażania EAP mogą prowadzić do nierówności w dostępie, dlatego apeluje o ich minimalizowanie, aby nie wpływały na przebieg trwających badań klinicznych ani na jakość opieki nad pacjentami. Jednocześnie SIOOPEN zachęca organy regulacyjne i instytucje HTA do możliwie szybkiego przeprowadzenia procesów oceny, mając na względzie dobro dzieci chorujących na neuroblastomę.

Oświadczenie pozostaje aktualne na dzień 4 października 2024 r., a SIOOPEN deklaruje, że będzie je aktualizować wraz z pojawianiem się nowych danych, zmian w krajobrazie regulacyjnym i postępów w programach badań klinicznych oraz dodatkowych wskazań terapeutycznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NCCN 2025 (USA)	Rekomendacja zawiera zalecenia dotyczące diagnostyki, klasyfikacji ryzyka i leczenia nerwiaka niedojrzałego Poniżej przedstawiono informacje dotyczące leczenia nawrotowej postaci choroby, zawarte w dokumencie

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	HIGH-RISK DISEASE POST-CONSOLIDATION THERAPY^k Full Disease Evaluation INRC response criteria (NEUROB-G*) No Disease Progression → Post-Consolidation therapy containing anti-GD2 antibody (category 1)^{k,ff} (NEUROB-D 9 of 11*) → End of post-consolidation disease evaluation INRC response criteria (NEUROB-G*) Progressive Disease → Chemoimmunotherapy^k or Clinical trial Continuation Therapy • Eflornithine is a treatment option for patients who responded to prior therapy (category 2B)⁹⁹ (NEUROB-D 6 of 11* and NEUROB-D 9 of 11*) Disease Surveillance/Follow-up After Completion of Treatment (NEUROB-F*) ^k Principles of Systemic Therapy (NEUROB-D*). ^{ff} ¹²³I-MIBG scan (FDG-PET, if MIBG non-avid) recommended after first 3 cycles of post-consolidation therapy. Additional disease evaluations (anatomic imaging of primary site and/or bone marrow evaluation) if residual disease present at start of post-consolidation. ⁹⁹ Serial monitoring of hearing with audiograms or brainstem auditory evoked response is essential as most patients with high-risk neuroblastoma are at a critical age for language development. [*] Available online, in these guidelines, at NCCN.org. Version 2.2024, 07/02/24 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024. All rights reserved. The NCCN Guidelines[®] and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. NEUROB-11
	Rysunek 1. Schemat leczenia po konsolidacji pacjentów z NB <u>Terapia po konsolidacji</u> Panel NCCN ds. nerwiaka niedojrzałego zaleca terapię po konsolidacji zawierającą przeciwciało anti-GD2 dla osób, u których nie wystąpił postęp choroby po terapii konsolidacyjnej. U osób z postępującą chorobą jest zalecana chemioterapia immunologiczna lub udział w badaniu klinicznym. <u>Kontynuacja leczenia</u> Eflornityna jest inhibitorem dekarboksylazy ornitynowej, kluczowego enzymu niezbędnego do syntezy poliamin, które regulują homeostazę i sprzyjają przeżywalności komórek nowotworowych. Środek ten był badany jako terapia kontynuacyjna w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu fazy II (...) u dzieci z neuroblastoma wysokiego ryzyka, które odpowiedziały na terapię pierwszego rzutu obejmującą indukację, konsolidację i immunoterapię skierowaną przeciwko GD2. Pacjenci, którzy po standardowej terapii pierwszego rzutu uzyskali częściową odpowiedź lub lepszą od częściowej, kwalifikowali się do udziału w badaniu 3b po zakończeniu immunoterapii i otrzymywali eflornitynę w dawce 750 mg/m² ± 250 mg/m² dwa razy dziennie przez okres do 2 lat. Zgłaszane działania niepożądane obejmowały zapalenie wątroby i utratę słuchu. Dane dotyczące 92 pacjentów z badania 3b porównano z zewnętrzną grupą kontrolną składającą się z 852 pacjentów leczonych immunoterapią anti-GD2, cytokinami i izotretynoiną w ramach badania COG ANBL0032, którzy nie kontynuowali terapii eflornityną. Pacjenci z badania 3b osiągnęli lepsze wyniki w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną [współczynnik ryzyka EFS (HR) = 0,48 (95%CI: 0,27–0,85); OS HR = 0,32 (95%CI: 0,15–0,70)]. Dalsze analizy z wykorzystaniem dopasowania skali skłonności i analiz wrażliwości również wykazały wyższy wskaźnik EFS i OS dla pacjentów uczestniczących w badaniu 3b, chociaż w kontekście porównania nierandomizowanego pozostaje niepewność związana z występowaniem czynników zakłócających. W grudniu 2023 r. FDA zatwierdziła stosowanie eflornityny w leczeniu kontynuacyjnym pacjentów z neuroblastoma wysokiego ryzyka, którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub lepszą po zakończeniu immunoterapii anti-GD2. Panel NCCN ds. nerwiaka niedojrzałego sugeruje, aby lekarze omawiali z pacjentami i ich rodzinami eflornitynę jako opcję terapii kontynuacyjnej (zalecenie kategorii 2B). Niezbędne jest ciągłe monitorowanie słuchu (...), ponieważ większość pacjentów z nerwiakiem niedojrzałym wysokiego ryzyka znajduje się w krytycznym wieku dla rozwoju języka. <i>Poziom rekomendacji i jakość dowodów</i> ❓ Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiego poziomu istnieje jednolita zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. ❓ Kategoria 2A: Na podstawie dowodów o niższym poziomie wiarygodności istnieje jednolita zgoda NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. ❓ Kategoria 2B: Na podstawie dowodów o niższym poziomie wiarygodności istnieje zgoda NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. ❓ Kategoria 3: Na podstawie dowodów o dowolnym poziomie wiarygodności istnieje znaczna rozbieżność opinii NCCN co do tego, czy interwencja jest właściwa.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie z raportu nr OTAD.4211.2.025

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 opinie, od:

- ☐ prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej),
- ☐ dr hab. n. med. Małgorzaty Czogały (Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej)
- ☐ prof. dr n. med. hab. Marka Ussowicza (ekspert kliniczny).

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące Iwlifin i jego finansowania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Czogała Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	prof. dr n. med. hab. Marek Ussowicz Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, UM im. Piaśtów Śląskich we Wrocławiu
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak skuteczności	Analiza dotyczy wyłącznie pacjentów z nawrotową neuroblastoma wysokiego ryzyka, u których uzyskano remisję w wyniku skojarzonego leczenia, w tym chemioimmunoterapii. W ostatnim czasie dzięki zastosowaniu chemioimmunoterapii z następowym leczeniem multimodalnym (leczenie chirurgiczne, megachemioterapia lub terapia MIBG wspomagana autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, radioterapia, immunoterapia anty-CD22, terapia kwasem cis-retinowym) uzyskano istotną poprawę wyników leczenia wznowy neuroblastoma wysokiego ryzyka. W badaniu retrospektywnym [Wieczorek A. Front. Oncol. 2023] obejmującym 25 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie neuroblastomą wysokiego ryzyka, leczonych chemioterapią (irynotekaniem/temozolomidem) w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD22 (dinutuksymabem beta), stwierdzono odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie 64%, w tym 32% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) u pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą lub częściową, wyniosło odpowiednio 77% i 63%. Na podstawie analizy danych własnych obejmujących grupę 16 pacjentów ze wznową NBL, którzy po uzyskaniu remisji choroby otrzymali immunoterapię anty-CD22 jako leczenie podtrzymujące, stwierdzono 2-letnie EFS i OS odpowiednio 93% i 92%, a 3-letnie EFS i OS odpowiednio 93% i 73%.	Najczęstsza opcja „Immunoterapia dinutuksymabem beta w ramach RDTL” jest terapią off-label, nie ma danych klinicznych na temat optymalnej długości stosowania, ale prawie u wszystkich pacjentów z czasem dochodzi do nawrotu nowotworu. Praktyka prowadzi do przeprowadzenia leczenia konsolidującego (megaterapia i przeszczepienie komórek macierzystych od allogenicznego dawcy zgodnego lub haploidentycznego) a następnie kolejnej immunoterapii dinutuksymabem beta.

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Czogała Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	prof. dr n. med. hab. Marek Ussowicz Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, UM im. Piaśtów Śląskich we Wrocławiu
		Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz dane epidemiologiczne (liczba pacjentów z HR NBL w Polsce w ciągu roku, którzy uzyskali remisję po leczeniu wznowy choroby N=5), można uznać, że ryzyko wystąpienia kolejnej wznowy/progresji choroby po uzyskaniu remisji dotyczy około 2 pacjentów w ciągu roku w Polsce. Wystąpienie kolejnego nawrotu choroby wiąże się z wysokim kosztem kolejnej linii leczenia (najczęściej chemioimmunoterapia z dinutuksymabem beta, dodatkowo leczenie multimodalne w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji leczenia) oraz z ryzykiem ostatecznego niepowodzenia leczenia.	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Brak aktualnie skutecznej terapii podtrzymującej we wznowie neuroblastoma. Oceniana technologia: słabe dowody świadczące o skuteczności. Bardzo wysoka cena.	Aktualnie brak jest wystarczających danych klinicznych wskazujących na skuteczność ocenianej technologii, czyli zastosowania leku Iwifin, Eflornithine we wskazaniu leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji. Skuteczność leku Eflornithine (DFMO) w leczeniu I linii jako leczenia podtrzymującego remisję neuroblastoma wysokiego ryzyka po zakończeniu immunoterapii była oceniana w jednoramiennym badaniu fazy II (NMTRC003; NCT02395666). Uzyskane wyniki sugerowały poprawę przeżycia bez zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z historycznymi danymi uzyskanymi w badaniu fazy III (Children's Oncology Group ANBL0032; identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT00026312). W publikacji Javier Oesterheld et al. J Clin Oncol 2024 przeprowadzono dokładniejszą analizę statystyczną uwzględniającą dopasowanie na poziomie pacjenta do grupy kontrolnej z badania ANBL0032, stwierdzono, że zastosowanie DFMO po zakończeniu immunoterapii w leczeniu I linii wiązało się z poprawą EFS (HR = 0,50 (95% CI: 0,29; 0,84), p = 0,008) i OS (HR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,76), p = 0,007). Dane te stały się podstawą rejestracji leku przez FDA u dorosłych i dzieci z neuroblastomą wysokiego ryzyka (HRNB), u których wystąpiła co najmniej częściowa odpowiedź na wcześniejszą wielolekową, multimodalną terapię, w tym immunoterapię anty-CD22. Ifinwil jest zarejestrowany w tym samym wskazaniu również w Australii. Lek nie posiada akceptacji EMA. Agencja uznała, że na podstawie dostarczonych przez firmę Norgine B.V. danych nie można wykazać skuteczności ze względu na ograniczenia badania klinicznego NMTRC003; NCT02395666 i niejasności związane z jego przeprowadzeniem i wynikami. Agencja miała również wątpliwości co do jakości i wytwarzania leku. W efekcie firma Norgine B.V. wycofała wniosek o rejestrację leku przez EMA. Dane dotyczące skuteczności zastosowania leku Eflornithine w leczeniu podtrzymującym nawrotowej neuroblastoma w remisji są skąpe. Do badania NMTRC003 włączono 39 pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, u których podawano Eflornithine po uzyskaniu remisji (nie podano szczegółów stosowanej wcześniej terapii). Dla całej grupy dwuletni EFS wyniósł 46% (95% CI: 29%; 61%), czteroletni EFS 46% (95% CI: 29%; 61%), a OS 62% (95% CI: 44%; 76%), bez nawrotów po 18 miesiącach. U pacjentów włączonych wyłącznie z chorobą oporną na leczenie (n=7) czteroletni EFS wyniósł 85,7%. U 28 pacjentów z nawrotem neuroblastoma czteroletni EFS wyniósł 35,7%, przy czym pacjenci z pojedynczym nawrotem (n=23) mieli wskaźnik EFS na poziomie 39,1%, a pacjenci z wieloma nawrotami (n=5) – 20,0%.	Należy precyzyjnie określić populację „neuroblastoma nawrotowa w remisji” (...), ponieważ pacjenci z nawrotami lokalnymi oraz każdym typie w podtypie niemowlęcym mogą zostać skutecznie wyleczeni za pomocą dostępnych technologii (...). Populacja mogąca odnieść korzyść może z kolei obejmować pacjentów bez pełnej remisji (typowy scenariusz, 60% przypadków neuroblastoma nawrotowego). Część pacjentów – z somatyczną mutacją ALK - może odnosić większą korzyść z celowanej terapii lorlatynibem. DFMO ma działanie ototoksyczne, pacjenci wymagają ścisłej kontroli słuchu.

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Czogała Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	prof. dr n. med. hab. Marek Ussowicz Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, UM im. Piaśtów Śląskich we Wrocławiu
		Ze względu na brak randomizacji oraz brak dopasowanej kontrolnej grupy historycznej nie jest możliwe wykazanie na podstawie tego badania skuteczności Eflornithine w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z remisji po wznowie neuroblastoma. Przedstawione wyniki są gorsze niż prezentowane wcześniej wyniki leczenia wznowy neuroblastoma z zastosowaniem chemioimmunoterapii z następowym leczeniem multimodalnym i leczeniem podtrzymującym immunoterapią anti-CD22 (Wieczorek A et al. <i>Frontiers Oncol.</i> 2023 oraz nieopublikowane opracowania własne). W randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym przez grupę COG (Children's Oncology Group) porównującym skuteczność chemioimmunoterapii z eflornithine (grupa B) lub bez eflornithine (grupa A) u 91 pacjentów ze wznową lub oporną na leczenie neuroblastoma nie wykazano skuteczności badanego leku. Wskaźnik uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie wyniósł ORR = 61,4% (27/44), $p = 0,566$ w grupie A i ORR = 57,4% (27/47), $p = 0,566$ w grupie B ($p = 0,566$). W grupie A 22/44 (50%) pacjentów osiągnęło CR lub PR w porównaniu do 23/47 (48,9%) w grupie B. U pacjentów z RPD odsetek odpowiedzi był podobny do pacjentów z chorobą oporną na leczenie w obu grupach. Roczne przeżycie bez progresji choroby (PFS) wynosiło $70,0 \pm 8,0\%$ w ramieniu A i $56,8 \pm 8,2\%$ w ramieniu B. Całkowite przeżycie wyniosło odpowiednio $87,0 \pm 5,7\%$ i $81,4 \pm 6,3\%$ w ramionach A i B. Podsumowując, aktualnie dostępne opublikowane dane nie pozwalają na potwierdzenie skuteczności stosowania Eflornithine w zapobieganiu kolejnej wznowy u pacjentów w remisji nawrotowej neuroblastoma. Dodatkowo stosowanie Eflornithine jest bardzo kosztowne, a szacowany koszt 2-letniego leczenia podtrzymującego dla przeciętnego pacjenta z tym rozpoznaniem (BSA ok. $0,7 m^2$) wynosi około milion złotych. Ponadto stosowanie leku Iwlifin (Eflornithine) wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak utrata słuchu, zapalenie ucha środkowego, gorączka, zapalenie płuc oraz biegunka. Według danych literaturowych utrata lub pogorszenie słuchu może dotyczyć około 7% pacjentów.	
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Bardzo wysoki koszt leczenia, przy słabych dowodach skuteczności tej terapii.	Proponowane wskazanie do zastosowania leku Iwlifin – leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji – nie precyzuje, czy lek miałby być stosowany wyłącznie u pacjentów z nawrotem neuroblastoma wysokiego ryzyka. Rokowanie u pacjentów z grupy standardowego ryzyka, u których doszło do nawrotu choroby i uzyskano remisję, jest dobre. Brak jest badań oceniających zastosowanie leku w tej grupie pacjentów.	Stosowanie zamiast terapii kuratywnej. Błędy dawkowania w terapii domowej.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej</u> skorzystać ze	Terapia może być stosowana u wszystkich pacjentów ze wznową neuroblastoma.	Pacjenci, u których przeciwwskazane jest stosowanie immunoterapii anti-GD2 jako leczenia podtrzymującego. Pacjenci po wielu liniach leczenia, u których w przypadku wystąpienia kolejnej wznowy lub progresji choroby nie byłoby możliwe zastosowanie intensywnego leczenia.	Pacjenci z nawrotem neuroblastoma z amplifikacją MYCN wydają się być bardziej wrażliwi na leczenie DFMO, ale szansa na uzyskanie remisji w tej grupie jest bardzo niska i remisja jest krótkotrwała (3-6 miesięcy).

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Czogała Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	prof. dr n. med. hab. Marek Ussowicz Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
stosowania ocenianej technologii?			
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Nie widzę takiej grupy pacjentów.	Pacjenci w remisji nawrotowej neuroblastoma niskiego ryzyka.	Neuroblastoma nawrotowa z grupy niskiego ryzyka (niemowlęca, bez niekorzystnych czynników genetycznych).
Jaki jest średni czas stosowania Iwifin we wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	Do 2 lat.	2 lata	DFMO w badaniach/standardzie stosuje się jako leczenie podtrzymujące przez około 2 lata.
Jaki jest schemat dawkowania ocenianego Iwifin w praktyce klinicznej w wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	Dwa razy dziennie po: $750 \pm 250 \text{ mg/m}^2$	$750 \pm 250 \text{ mg/m}^2$, 2 razy dziennie przez 2 lata	Dawkowanie opiera się o powierzchnię ciała pacjenta. [szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli 5 niniejszego opracowania]
Inne uwagi		Przedstawione dane nie pozwalają na potwierdzenie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Iwifin (Eflornithine), tabletki, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji.	Badanie rejestracyjne w USA jest niskiej jakości, bo opiera się o porównanie z heterogenną kohortą historyczną z badania ANBL0032, która może nie być adekwatnym komparatorem. Leczenie neuroblastoma w Europie jest inne niż badaniu ANBL0032 z którego wywodziła się kohorta w badaniu rejestracyjnym. Badanie ANBL0032 było badaniem postkonsolidacyjnym i polegało na ocenie skuteczności immunoterapii w pierwszej remisji, a wniosek dotyczący DFMO dotyczy drugiej remisji, przez co może odnosić się do innej postaci choroby. Heterogenność wynika z tego, że ANBL0032 nie narzucało jednego schematu indukcyjnego, ale najczęściej były stosowane intensywne cykle naprzemienne PE i CAV. Po chemioterapii pacjenci przechodzili konsolidację w postaci mieloablacyjnej chemioterapii (CEM lub BuMeI)

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Czogała Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej	prof. dr n. med. hab. Marek Ussowicz Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, UM im. Piaśtów Śląskich we Wrocławiu
			<i>z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Chemioterapia CEM jest mniej skuteczna niż BuMel i została zaprzestana w Europie.</i> <i>Kohorta historyczna ANBL0032 została dobrana w sposób maksymalnie zbliżony, ale np. czas do rozpoczęcia terapii był inny niż w grupie leczonej DFMO.</i> <i>Jeśli zostanie wprowadzona refundacja DMFO, to zebranie danych o skuteczności - wyleczalności lub wydłużeniu RFS nie będzie możliwe w ramach jednego kraju</i>

5. Alternatywne technologie medyczne

Opinie ekspertów klinicznych (raport nr: OTAD.4211.2.025)

Tabela 9. Informacje nt. technologii alternatywnych wskazane w opiniach ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr n. med. hab. Marek Ussowicz Ekspert Kliniczny					
Immunoterapia dinutuksymabem beta w ramach RDTL	90%	20%	?	?	szacunek
Brak leczenia	5%	5%	?	?	szacunek
Chemioterapia niskodawkowa (np. Temozolomide-irinotekan)	5%	5%	?	?	szacunek
Inhibitory ALK (Lorlatynib)	10%	10%		X	Szacunek, technologia stosowana z połączeniu z powyższymi.
Immunoterapia naksytamabem (naxitamab)	0%	0%	n/a	n/a	Lek nie refundowany w Polsce, terapia konkurencyjna w stosunku do dinutuksymabu beta. Lek jest zarejestrowany w USA do leczenia m.in. nawrotowego neuroblastoma. Bariera kosztowa.
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej					
brak					
dr hab. n. med. Małgorzata Czogała (Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej)					
Immunoterapia anty-GD2 w skojarzeniu z terapią kwasem cis-retinowym	95%	95%	?	?	Wieczorek 2023 [Journal of clinical medicine 2023; 12(16): 5252] oraz szacunki własne
Brak aktywnego leczenia	5%	0%	?	?	Dotyczy pacjentów którzy ze względu na powikłania wcześniejszego leczenia nie kwalifikują się do immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego remisję choroby

Komentarz Agencji

Oceniane wskazanie obejmuje leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji. Jedynym lekiem dla tego wskazania, wymienianym w wytycznych NCCN 2025, jest eflornityna. Jako alternatywne postępowanie zalecana jest obserwacja pacjenta. MZ nie przekazało ze zleceniem informacji na temat alternatywnych technologii sprowadzanych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Wymienione przez ekspertów w powyższej tabeli technologie alternatywne również obejmują „brak aktywnego leczenia”. Inne wskazane przez ekspertów terapie, nie są stosowane w ramach terapii podtrzymującej, lecz stanowią rekomendowane formy terapii aktywnej postaci choroby. Aktualnie nie są dostępne alternatywne technologie medyczne dla zastosowania eflornityny w ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego neuroblastoma w remisji.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających eflornitynę w leczeniu podtrzymującym nawrotowego neuroblastoma w remisji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.6.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z nawrotową neuroblastoma.

Interwencja: eflornityna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 10.1 do niniejszego opracowania.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań. Poniżej przedstawiono badania z raportu nr OTAD.4211.2.025

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne badanie NMTRC003B (Oesterheld 2023 i Duke 2024) w ramach którego przeprowadzono ocenę skuteczności terapii DFMO jako terapii podtrzymującej neuroblastoma wysokiego ryzyka, względem historycznej grupy kontrolnej.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Oesterheld 2023 (NMTRC003B) <u>Źródło finansowania:</u> USWM LLC, Beat Childhood Cancer Foundation, the Meryl and Charles Witmer Foundation, the Owen Moscone Foundation, Lillie's Friends Foundation, Brooke's Blossoming Hope Foundation; Ethan's Rodeo Foundation, Ishan Gala Foundation, Ronan Thompson Foundation	<u>Cel badania:</u> Porównanie wyników badania 1 fazy (NMTRC003B), dotyczącego zastosowania eflornityny w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu po zakończeniu immunoterapii u pacjentów z neuroblastoma wysokiego ryzyka, z wynikami historycznej grupy kontrolnej (badanie ANBL0032). <u>Interwencja:</u> NMTRC003B - eflornityna (DFMO) jako leczenie podtrzymujące po immunoterapii zastosowanej w leczeniu neuroblastoma wysokiego ryzyka; ANBL0032 – brak leczenia podtrzymującego po immunoterapii zastosowanej w leczeniu nawrotu neuroblastoma; <u>Liczebność pacjentów:</u> DFMO: n = 92; Bez DFMO: n = 87;	<u>Badanie NMTRC003B</u> Populacja ITT (intention-to-treat) w badaniu NMTRC003B obejmowała 140 pacjentów z neuroblastomą wysokiego ryzyka (HRNB), którzy byli leczeni doustną eflornityną (DFMO) w dawce 750 ± 250 mg/m² dwa razy dziennie, w sposób ciągły, przez okres do 2 lat. Pacjenci byli rekrutowani w latach 2012–2016 do dwóch kohort. ☐ kohorta 1 obejmowała pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie pierwszej linii i znajdowali się w remisji po immunoterapii. ☐ kohorta 2 obejmowała pacjentów w remisji po leczeniu nawrotu lub choroby opornej na leczenie. W obu kohortach remisję definiowano jako uzyskanie odpowiedzi częściowej (PR) zgodnie ze zmodyfikowanymi kategoriami odpowiedzi INRC 1993, przy braku dowodów aktywnej choroby w szpiku kostnym według oceny ośrodka.. Do grupy DFMO zakwalifikowano 91 pacjentów z kohorty 1 oraz jednego pacjenta z kohorty 2 (łącznie n = 92). U 87 (95%) z 92 pacjentów w grupie DFMO potwierdzono wcześniejszy udział w badaniu ANBL0032. Pozostali pacjenci spełnialiby kryteria kwalifikacji ANBL0032 i otrzymali dinutuksymab zgodnie z protokołem, lecz dostęp do leku uzyskali w ramach programów compassionate use lub jako jedni z pierwszych pacjentów korzystających z terapii komercyjnej. <u>Badanie ANBL0032</u> Badanie ANBL0032 (rekrutacja 2001–2015) było prowadzone przez Children's Oncology Group (COG). Łącznie 1☐328 pacjentów zostało przydzielonych losowo lub nielosowo do leczenia podtrzymującego po terapii konsolidującej, obejmującego: dinutuksymab, kwas 13-cis-retinowy (RA), sargramostym oraz aldesleukin (z wyłączeniem 112 pacjentów, którzy w początkowym randomizowaniu zostali przypisani wyłącznie do RA). Przed włączeniem do badania pacjenci musieli zakończyć leczenie indukcyjne stosowane w grupie wysokiego ryzyka oraz uzyskać co najmniej odpowiedź częściową (PR), a następnie przejść co najmniej jeden autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ASCT). Aby zidentyfikować pacjentów, których charakterystyka oraz stan choroby po zakończeniu immunoterapii odpowiadały kryteriom włączenia badania NMTRC003B, lecz którzy nie zostali do	☐ długoterminowe przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) ☐ przeżycie całkowite (OS) Dodatkowo przeprowadzono analizę w kohortach pacjentów dopasowanych za pomocą propensity score (ang. Propensity Score–Matched Analyses, PSM) PSM zastosowano w celu zrównoważenia pacjentów z grup DFMO oraz NO☐DFMO pod względem 11 zmiennych wyjściowych: ☐ wieku w chwili rozpoznania wysokiego ryzyka, ☐ płci; ☐ rasy; ☐ stopnia zaawansowania choroby przy rozpoznaniu HRNB zgodnie z Międzynarodowym Systemem Stopniowania Nerwiaka Niedojrzałego z 1993 roku (kategorie 4 lub <4, w tym 4S); ☐ odpowiedzi przed ASCT; ☐ typu przeszczepu; ☐ czasu od ASCT do rozpoczęcia immunoterapii; ☐ czasu trwania immunoterapii;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		nego włączeni, zastosowano cztery reguły selekcji [szczegółowe kryteria przedstawiono na FIG 2 publikacji źródłowej]. W wyniku tego procesu utworzono populację kontrolną bez DFMO, obejmującą 852 pacjentów. W wyselekcjonowanej grupie 75% pacjentów zakończyło immunoterapię w okresie odpowiadającym ramom czasowym rekrutacji badania NMTRC003B.. <u>Założenia porównania</u> Badania ANBL0032 i NMTRC003B rozpoczynały obserwację w różnych punktach leczenia — odpowiednio na początku immunoterapii oraz po jej zakończeniu. Obowiązkowa ocena stanu choroby wykonywana w badaniu ANBL0032 po zakończeniu immunoterapii pokrywała się z oceną kwalifikacyjną do badania NMTRC003B, co pozwoliło potraktować ten moment jako wspólny punkt wyjścia do porównania. W obu badaniach wymagano wykonywania badań obrazowych po zakończeniu immunoterapii (co w badaniu ANBL0032 oznaczało koniec leczenia, a w NMTRC003B stanowiło punkt wyjścia) oraz po 3, 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach. Dodatkowe badania obrazowe były obowiązkowe w 30. i 36. miesiącu w badaniu ANBL0032, natomiast w NMTRC003B były one wykonywane zgodnie ze standardem opieki (SoC). Wszystkie ośrodki uczestniczące w badaniu NMTRC003B były równocześnie ośrodkami zrzeszonymi w Children's Oncology Group (COG), co pozwalało oczekiwać podobnych praktyk dotyczących długoterminowego monitorowania — potwierdzonych faktem, że 97% pacjentów z NMTRC003B, u których nie doszło do nawrotu, miało wizyty obrazowe po upływie ponad 24 miesięcy od zakończenia immunoterapii. Ponadto w obu badaniach wymagano stosowania zarówno metod obrazowania anatomicznego (tomografia komputerowa/rezonans magnetyczny), jak i jądrowego (scyntygrafia MIBG i/lub pozytonowa tomografia emisyjna PET). Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) z 1993 r. <u>Liczba pacjentów</u> <i>EFS i OS</i> Grupa DFMO: 92 Grupa bez DFMO: 852 <i>PSM</i> Grupa DFMO: 91 Grupa bez DFMO: 516	❑ odpowiedzi całkowitej na zakończenie immunoterapii; ❑ czasu od rozpoznania do zakończenia immunoterapii; ❑ statusu MYCN (kategorie: amplifikacja lub jej brak). Kohorty składały się z 1 pacjenta DFMO i 3 bez DFMO.

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

EFS

EFS liczone od zakończenia immunoterapii wykazało IS redukcję ryzyka nawrotu u pacjentów leczonych DFMO (n = 92) w porównaniu z pacjentami bez DFMO (n = 852, historyczna grupa kontrolna):

☐ EFS = HR 0,50 (95%CI: 0,29; 0,84), p = 0,008.

Czteroletnie EFS wyniosło odpowiednio 84% (DFMO) vs 72% (bez DFMO).

OS

OS wykazało IS przewagę u pacjentów otrzymujących DFMO w porównaniu z grupą bez DFMO:

☐ OS = HR 0,38 (95%CI: 0,19; 0,76), p = 0,007.

Czteroletnie OS wyniosło 96% (DFMO) vs 84% (bez DFMO).

Wyniki EFS były spójne w ramach analiz wrażliwości:

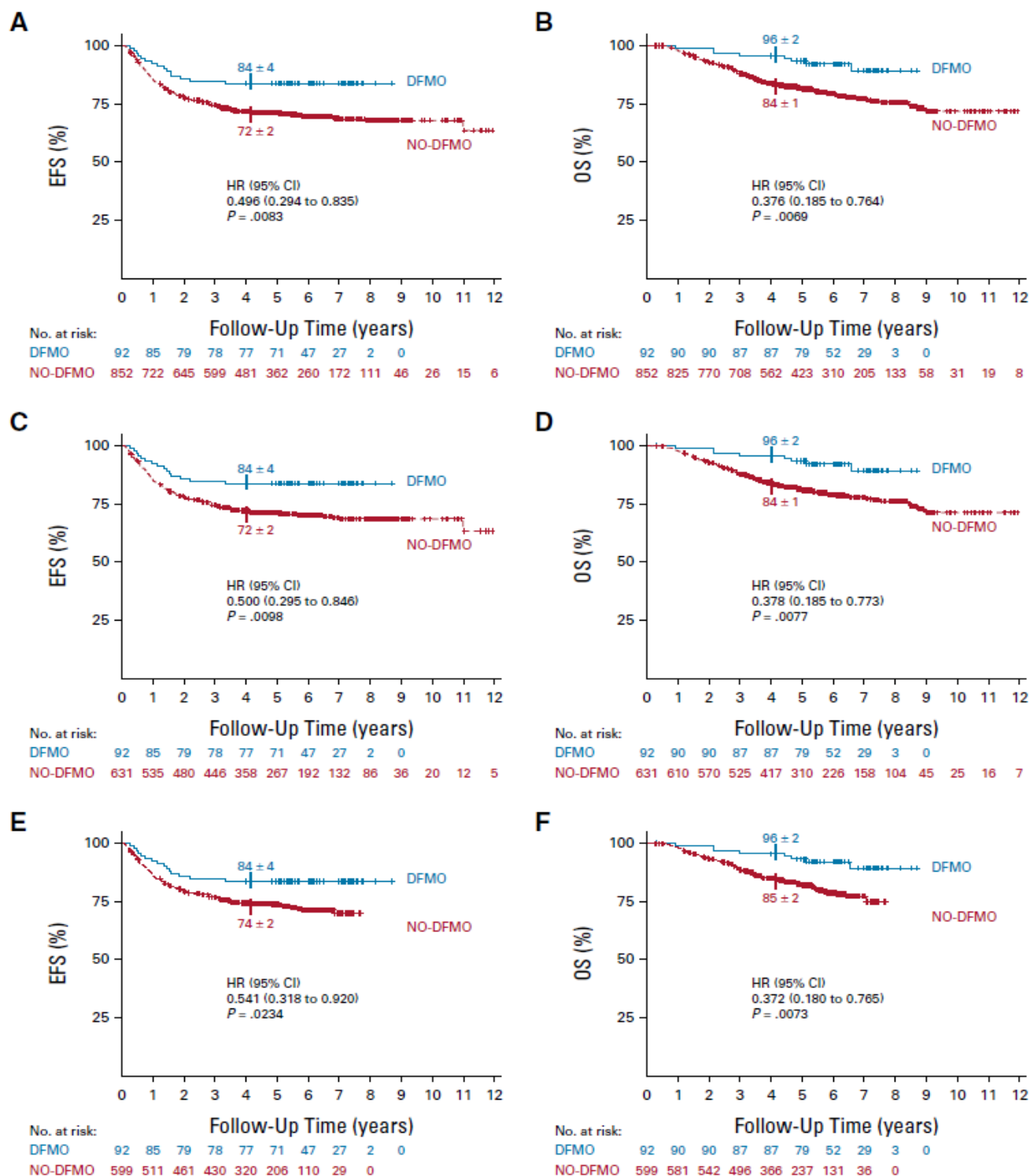
☐ po wykluczeniu pacjentów bez DFMO z VGPR lub PR na końcu immunoterapii: EFS = HR 0,50 (95%CI: 0,30; 0,85), p = 0,010,

☐ po wykluczeniu pacjentów z datą zdarzenia EFS ≤ 123 dni od końca immunoterapii: EFS = HR 0,57 (95%CI: 0,34; 0,96), p = 0,030.

Wyniki OS były również spójne w tych porównaniach.

Dodatkowe analizy wrażliwości — obejmujące pacjentów leczonych w tym samym okresie (2011–2015) oraz chorych z potwierdzonym udziałem w ANBL0032 (n = 87) — wykazały podobne wyniki EFS i OS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) wraz z 4-letnimi oszacowaniami KM ($\pm$ SE) w całkowitych populacjach badania (nie dopasowanych) dla: (A) EFS oraz (B) OS, a także odpowiadające im analizy wrażliwości, w których: (C i D) ograniczono populację NO-DFMO do pacjentów z CR na zakończenie immunoterapii oraz (E i F) ograniczono dane do współczesnej ery leczenia (usuwając pacjentów otrzymujących immunoterapię przed 2011 rokiem). Skróty: CR – całkowita odpowiedź (complete response); DFMO – eflornithina; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival); HR – hazard ratio; KM – Kaplan-Meier; NO-DFMO – bez eflornithiny (grupa kontrolna); OS – całkowite przeżycie (overall survival) [źródło: Oosterheld 2023]

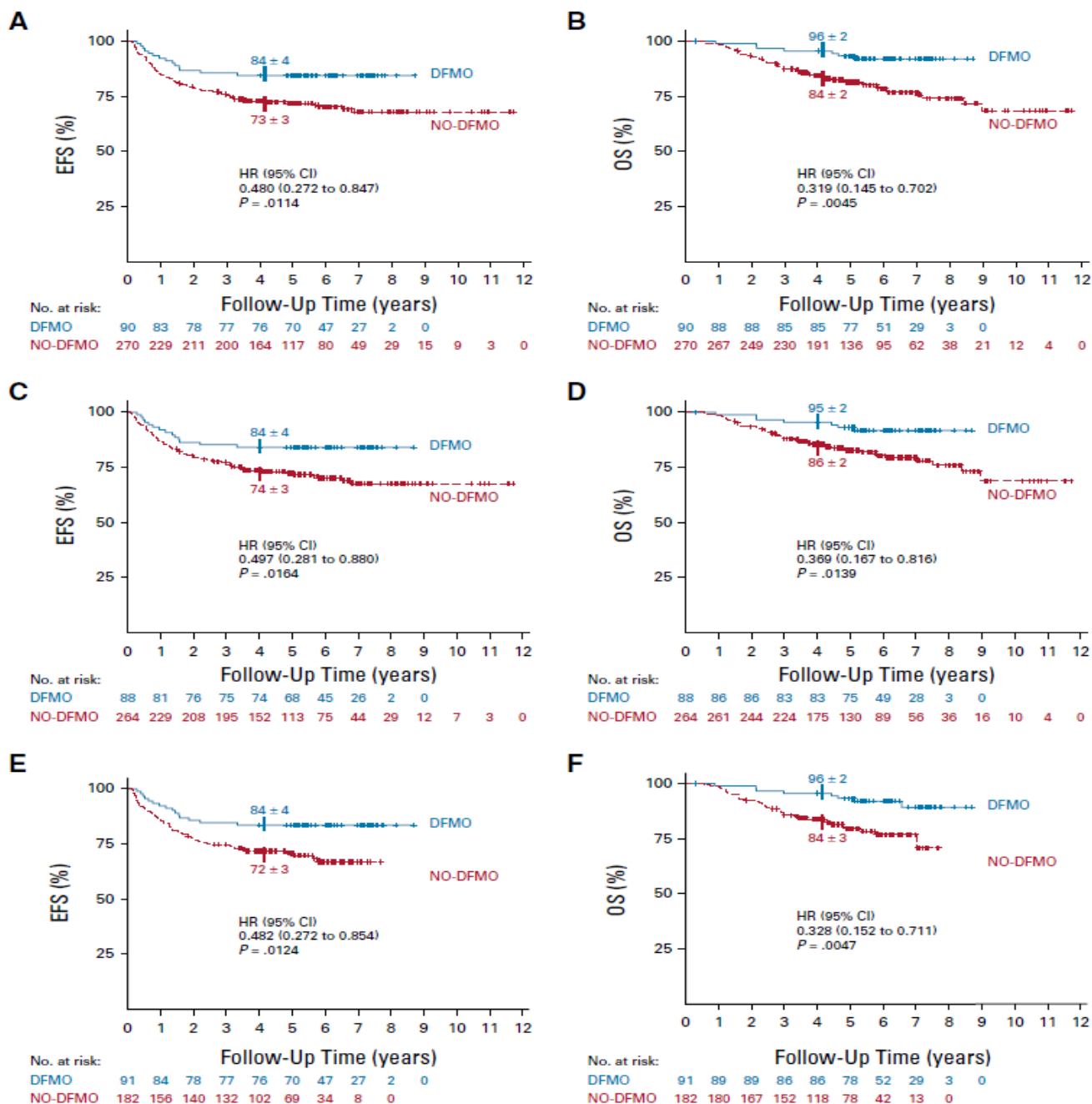
PSM

W dopasowanych kohortach 3:1 wyniki EFS, korzystne dla grupy DFMO, były zgodne z tymi obserwowanymi w analizie całej populacji [HR = 0,48 (95%CI: 0,27; 0,85), $p = 0,01$]. Czteroletnie EFS wyniosło odpowiednio 84% w grupie DFMO i 73% w grupie bez DFMO. Porównania OS również wskazywały na korzyść DFMO w analizie

dopasowanej [HR = 0,32 (95%CI: 0,15; 0,70), $p = 0,005$], przy czteroletnich OS wynoszących 96% dla grupy DFMO i 84% dla bez DFMO.

Analizy wrażliwości, obejmujące bardziej konserwatywne założenia dotyczące okresu i zasad doboru grupy kontrolnej, wykazały podobne wartości HR zarówno dla EFS, jak i dla OS, i pozostały istotne statystycznie. Analiza brakujących danych z wykorzystaniem metody MICE dała wynik bardzo zbliżony do analizy całej populacji badania [HR = 0,49 (95%CI: 0,27; 0,88), $p = 0,02$].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) wraz z 4-letnimi oszacowaniami KM ($\pm$ SE) w dopasowanych populacjach badania dla: (A) EFS oraz (B) OS, a także odpowiadające im analizy wrażliwości ograniczające populację NO-DFMO do pacjentów z odpowiedzią na zakończenie immunoterapii (C i D) oraz do (E i F) współczesnej ery leczenia (usuając pacjentów otrzymujących immunoterapię przed 2011 rokiem). Skróty: DFMO – eflornityna; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival); HR – hazard ratio; KM – Kaplan-Meier; NO-DFMO – bez eflornityny (grupa kontrolna); OS – całkowite przeżycie (overall survival); PR – odpowiedź częściowa (partial response); PSM – dopasowanie za pomocą propensity score; VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response). [źródło: Oosterheld 2023]

6.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki Iwifin (FDA)

Łączna populacja bezpieczeństwa obejmowała pacjentów z badań Study 3b (n = 101; NCT02395666) oraz Study 14 (n = 259; NCT02679144).

Spśród 360 pacjentów, którzy otrzymali IWILFIN:

- ☐ 84% było leczonych przez ≥ 6 miesięcy,
- ☐ 73% było leczonych przez ponad 1 rok.

W łącznej populacji bezpieczeństwa najczęstszymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi były:

- ☐ utrata słuchu (11%),
- ☐ zapalenie ucha środkowego (10%),
- ☐ gorączka (7%),
- ☐ zapalenie płuc (5%),
- ☐ biegunka (5%).

Najczęstszymi ($\geq 2\%$) laboratoryjnymi nieprawidłowościami stopnia 3 lub 4 były:

- ☐ zwiększona aktywność ALT (11%),
- ☐ zwiększona aktywność AST (6%),
- ☐ zmniejszona liczba neutrofili (4,2%),
- ☐ obniżone stężenie hemoglobiny (3,3%).

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Mielosupresja

IWILFIN może powodować mielosupresję. W łącznej populacji bezpieczeństwa u 4,2% pacjentów wystąpiła neutropenia stopnia 3 lub 4. U 0,6% pacjentów wystąpiła neutropenia gorączkowa. U jednego pacjenta odnotowano niewydolność szpiku kostnego. Małopłytkowość stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 1,4% pacjentów. Niedokrwistość stopnia 3 wystąpiła u 3,3% pacjentów.

Należy monitorować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofili, płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny przed podaniem IWILFIN oraz okresowo w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia należy: wstrzymać podawanie, zmniejszyć dawkę lub trwale odstawić IWILFIN, w zależności od ciężkości objawów.

Hepatotoksyczność

IWILFIN może powodować hepatotoksyczność. W łącznej populacji bezpieczeństwa zdarzenia zwiększenia aktywności ALT stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 11% pacjentów. Zwiększenie aktywności AST stopnia 3 lub 4 wystąpiło u 6% pacjentów. Zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3 lub 4 wystąpiło u 0,3% pacjentów. Zwiększenie ALT/AST prowadzące do przerwania leczenia lub redukcji dawki wystąpiło u 2,5% pacjentów. IWILFIN odstawiono z powodu zwiększenia ALT/AST u 0,6% pacjentów.

Należy przeprowadzać badania czynności wątroby (ALT, AST, bilirubina całkowita) przed rozpoczęciem IWILFIN, co miesiąc przez pierwsze sześć miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące lub według wskazań klinicznych, z częstszym monitorowaniem u pacjentów, u których wystąpią zwiększenia aktywności aminotransferaz lub bilirubiny. W przypadku wystąpienia należy: wstrzymać podawanie, zmniejszyć dawkę lub trwale odstawić IWILFIN, w zależności od ciężkości objawów.

Utrata słuchu

IWILFIN może powodować utratę słuchu. W łącznej populacji bezpieczeństwa u 81% pacjentów stwierdzono na początku leczenia nieprawidłowy wynik audiogramu. Nowa lub pogarszająca się utrata słuchu wystąpiła u 13% pacjentów otrzymujących IWILFIN; utrata słuchu pogorszyła się z wartości wyjściowych do stopnia 3 lub 4 u 12% pacjentów. U jednego pacjenta wystąpił szum uszny. Utrata słuchu prowadząca do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki wystąpiła u 4% pacjentów. Nowa lub pogarszająca się utrata słuchu wymagająca zastosowania aparatów słuchowych wystąpiła u 7% pacjentów. IWILFIN odstawiono z powodu utraty słuchu u 1,4% pacjentów.

Wśród pacjentów, u których wystąpiła nowa lub pogarszająca się utrata słuchu podczas leczenia IWILFIN, powrót do wartości wyjściowych odnotowano u 9% pacjentów. Wśród 18 pacjentów, u których wystąpiła nowa lub pogarszająca się utrata słuchu i u których zmodyfikowano dawkę, 67% (N = 12) poprawiło się lub powróciło do stanu wyjściowego.

Należy wykonać audiogram przed rozpoczęciem leczenia oraz co 6 miesięcy lub według wskazań klinicznych, aby monitorować potencjalną utratę słuchu. W przypadku wystąpienia należy: wstrzymać podawanie, zmniejszyć dawkę lub trwale odstawić IWILFIN, w zależności od ciężkości objawów.

Toksyczność dla zarodka i płodu

Na podstawie badań na zwierzętach i mechanizmu działania, IWILFIN może powodować uszkodzenie płodu podczas stosowania u kobiet w ciąży. W badaniach reprodukcyjnych u zwierząt, doustne podawanie eflornityny ciężarnym szczurom i królikom w okresie organogenezy, powodowało embriotoksyczność przy dawkach równoważnych zalecanej dawce u ludzi.

Należy poinformować kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia IWILFIN i przez tydzień po ostatniej dawce. Należy zalecić mężczyznom z partnerkami w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia IWILFIN i przez 1 tydzień po ostatniej dawce.

6.5. Podsumowanie

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne badanie NMTRC003, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności terapii DFMO jako terapii podtrzymującej neuroblastoma wysokiego ryzyka, względem historycznej grupy kontrolnej. W jego ramach wykazano IS różnice na korzyść DFMO stosowane jako terapia podtrzymująca, względem braku terapii (historyczna grupa kontrolna) dla EFS i OS.

Wnioskowane wskazanie obejmuje „leczenie podtrzymujące nawrotowej neuroblastoma”, natomiast populacja badania obejmowała „leczenie podtrzymujące neuroblastoma wysokiego ryzyka”. Oba wskazania nie są całkowicie zgodne, jednak ze względu na charakter choroby (częste nawroty neuroblastoma) oraz brak alternatywnych źródeł informacji, badanie to stanowi jedyne pierwotne źródło informacji o ocenianej technologii medycznej.

Komentarz dotyczący badania NMTRC003 został przedstawiony w opinii eksperta klinicznego, otrzymanej przez Agencję w trakcie prac nad niniejszym AWA, od dr hab. n. med. Małgorzaty Czogały (Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej):

„Aktualnie brak jest wystarczających danych klinicznych wskazujących na skuteczność ocenianej technologii, czyli zastosowania leku Iwifin, Eflornithine we wskazaniu leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji.

Skuteczność leku Eflornithine (DFMO) w leczeniu I linii jako leczenia podtrzymującego remisję neuroblastoma wysokiego ryzyka po zakończeniu immunoterapii była oceniana w jednoramiennym badaniu fazy II (...). Uzyskane wyniki sugerowały poprawę przeżycia bez zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z historycznymi danymi uzyskanymi w badaniu fazy III ANBL0032 (...). W publikacji Oesterheld 2023 przeprowadzono dokładniejszą analizę statystyczną uwzględniającą dopasowanie na poziomie pacjenta do grupy kontrolnej z badania ANBL0032, stwierdzono, że zastosowanie DFMO po zakończeniu immunoterapii w leczeniu I linii wiązało się z poprawą EFS (HR = 0,50 (95% CI: 0,29; 0,84), p = 0,008) i OS (HR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,76), p = 0,007).

Dane te stały się podstawą rejestracji leku przez FDA u dorosłych i dzieci z neuroblastomą wysokiego ryzyka (HRNB), u których wystąpiła co najmniej częściowa odpowiedź na wcześniejszą wielolekową, multimodalną terapię, w tym immunoterapię anty-CD22. Iwifin jest zarejestrowany w tym samym wskazaniu również w Australii. Lek nie posiada akceptacji EMA. Agencja uznała, że na podstawie dostarczonych przez firmę Norgine B.V. danych nie można wykazać skuteczności ze względu na ograniczenia badania klinicznego NMTRC003; NCT02395666 i niejasności związane z jego przeprowadzeniem i wynikami. Agencja miała również wątpliwości co do jakości i wytwarzania leku. W efekcie firma Norgine B.V. wycofała wniosek o rejestrację leku przez EMA.

Dane dotyczące skuteczności zastosowania leku Eflornithine w leczeniu podtrzymującym nawrotowej neuroblastoma w remisji są skąpe. Do badania NMTRC003 włączono 39 pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, u których podawano Eflornithine po uzyskaniu remisji (nie podano szczegółów stosowanej wcześniejszej terapii). Dla całej grupy dwuletni EFS wyniósł 46% (95% CI: 29%; 61%), czteroletni EFS 46% (95% CI: 29%; 61%), a OS 62% (95% CI: 44%; 76%), bez nawrotów po 18 miesiącach. U pacjentów włączonych wyłącznie

z chorobą oporną na leczenie ($n=7$) czteroletni EFS wyniósł 85,7%. U 28 pacjentów z nawrotem neuroblastoma czteroletni EFS wyniósł 35,7%, przy czym pacjenci z pojedynczym nawrotem ($n=23$) mieli wskaźnik EFS na poziomie 39,1%, a pacjenci z wieloma nawrotami ($n=5$) – 20,0%.

Ze względu na brak randomizacji oraz brak dopasowanej kontrolnej grupy historycznej nie jest możliwe wykazanie na podstawie tego badania skuteczności Eflornithine w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z remisji po wznowie neuroblastoma. Przedstawione wyniki są gorsze niż prezentowane wcześniej wyniki leczenia wznowy neuroblastoma z zastosowaniem chemioimmunoterapii z następowym leczeniem multimodalnym i leczeniem podtrzymującym immunoterapią anty-CD20. (...)

W randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym przez grupę COG (Children's Oncology Group) porównując skuteczność chemioimmunoterapii z eflornithine (grupa B) lub bez eflornithine (grupa A) u 91 pacjentów ze wznową lub oporną na leczenie neuroblastoma nie wykazano skuteczności badanego leku. Wskaźnik uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie wyniósł $ORR = 61,4\%$ (27/44), $p = 0,566$ w grupie A i $ORR = 57,4\%$ (27/47), $p = 0,566$ w grupie B ($p = 0,566$). W grupie A 22/44 (50%) pacjentów osiągnęło CR lub PR w porównaniu do 23/47 (48,9%) w grupie B. U pacjentów z RPD odsetek odpowiedzi był podobny do pacjentów z chorobą oporną na leczenie w obu grupach. Roczne przeżycie bez progresji choroby (PFS) wynosiło $70,0 \pm 8,0\%$ w ramieniu A i $56,8 \pm 8,2\%$ w ramieniu B. Całkowite przeżycie wyniosło odpowiednio $87,0 \pm 5,7\%$ i $81,4 \pm 6,3\%$ w ramionach A i B.

Podsumowując, aktualnie dostępne opublikowane dane nie pozwalają na potwierdzenie skuteczności stosowania Eflornithine w zapobieganiu kolejnej wznowy u pacjentów w remisji nawrotowej neuroblastoma.

Dodatkowo stosowanie Eflornithine jest bardzo kosztowne, a szacowany koszt 2-letniego leczenia podtrzymującego dla przeciętnego pacjenta z tym rozpoznaniem (BSA ok. $0,7 m^2$) wynosi około milion złotych.

Ponadto stosowanie leku Iwifin (Eflornithine) wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak utrata słuchu, zapalenie ucha środkowego, gorączka, zapalenie płuc oraz biegunka. Według danych literaturowych utrata lub pogorszenie słuchu może dotyczyć około 7% pacjentów."

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego. Aktualnie procedowany jest wniosek dla pojedynczego pacjenta.

Zarówno w przedmiotowym zleceniu, jak i po dodatkowym zapytaniu, MZ nie przedstawiło Agencji informacji na temat ceny i wielkości opakowania wnioskowanego leku. W związku z powyższym, uwzględniona w oszacowaniach wpływu na budżet cena Iwilfin, została ustalona na podstawie danych z USA⁴:

❑ Iwilfin, 192 mg, 100 tabl.: 34 807,36 PLN (9 932,19 \$, kurs NBP z 29.01.2026: 3,5045 PLN/\$).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie treści przedmiotowego zlecenia oraz opinii ekspertów klinicznych i wynosi (min; maks):

❑ 5 pacjentów (1; 10);

Dawkowanie leku Iwilfin jest uzależnione od powierzchni ciała pacjenta, a zgodnie z informacjami od MZ, aktualnie oceniany wniosek dotyczy osoby w wieku 16 lat. Powierzchnia ciała osób w tym wieku zwykle mieści się w zakresie od 0,75 do 1,5 m² i zalecana dzienna dawka Iwilfin wynosi 1 152 mg [po 3 tabl. 192 mg, 2 razy dziennie]. W ramach obliczeń uwzględniono również alternatywne dawkowanie:

❑ 1 536 mg/dzień (po 4 tabl. 192 mg, 2 razy dziennie, pacjenci o powierzchni ciała > 1,5 m²);

❑ 768 mg/dzień (po 2 tabl. 192 mg, 2 razy dziennie, pacjenci o powierzchni ciała od 0,5 do 0,75 m²);

Obliczenia przeprowadzono dla 1 rocznego horyzontu czasowego. W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365 dni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 11. Wyniki oszacowań wpływu na budżet finansowania Iwilfin w 1 rocznym horyzoncie czasowym.

Liczba pacjentów	1	5	10
768 mg	0,6 mln PLN	3 mln PLN	6,1 mln PLN
1 152 mg	0,9 mln PLN	4,6 mln PLN	9,2 mln PLN
1 536 mg	1,2 mln PLN	6,1 mln PLN	12,3 mln PLN

Prognozowane wydatki na finansowanie Iwilfin w ramach importu docelowego wynoszą rocznie dla 1 pacjenta od 0,6 mln PLN do 1,2 mln PLN (w zależności od przyjętego dawkowania).

Oszacowane wartości są zgodne z informacjami przedstawionymi w jednej z opinii ekspertów klinicznych [dr hab. n. med. Małgorzata Czogała, Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej]: „(...) stosowanie Eflornithine jest bardzo kosztowne, a szacowany koszt 2-letniego leczenia podtrzymującego dla przeciętnego pacjenta z tym rozpoznaniem (BSA ok. 0,7 m²) wynosi około milion złotych.”

⁴ <https://www.drugs.com/price-guide/iwilfin>

8. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.4.2026, znak PLD.45340.2246.2025.10.KSz (data wpływu do AOTMiT: 14.04.2026) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

❓ Iwilfin (eflornithine) tabletki;

we wskazaniu: redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie.

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 dokument wytycznych (NCCN 2025) w których uwzględniono ocenianą technologię medyczną. Panel NCCN ds. nerwiaka niedojrzałego sugeruje, aby lekarze omawiali z pacjentami i ich rodzinami eflornitynę jako opcję terapii kontynuacyjnej (zalecenie kategorii 2B).

Dodatkowo odnaleziono również komunikat na stronie SIOPEN z 2024, w którym organizacja zaleca stosowanie eflornityny we wskazaniu zgodnym z rejestracją FDA („Obniżenie ryzyka nawrotu u dorosłych i dzieci z neuroblastoma wysokiego ryzyka (HRNB), którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie wielolekowe, wielokierunkowe, w tym immunoterapię anty-GD2.”).

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 opinie, od:

- ❓ prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej),
- ❓ dr hab. n. med. Małgorzaty Czogały (Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii i Hematologii Dziecięcej)
- ❓ prof. dr n. med. hab. Marka Ussowicza (ekspert kliniczny).

W swoich opiniach eksperci nie przedstawili jednoznacznego stanowiska ws. stosowania ocenianej technologii medycznej. Zwrócili uwagę iż aktualnie nie są dostępne inne leki możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie podkreślają brak wysokiej jakości dowodów potwierdzających skuteczność eflornityny w tej populacji pacjentów oraz bardzo wysokie koszty terapii.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne badanie NMTRC003, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności terapii DFMO jako terapii podtrzymującej neuroblastoma wysokiego ryzyka, względem historycznej grupy kontrolnej. W jego ramach wykazano IS różnice dla EFS i OS, na korzyść DFMO stosowanego jako terapia podtrzymująca, względem braku terapii (historyczna grupa kontrolna).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego. Aktualnie procedowany jest wniosek dla pojedynczego pacjenta.

Zarówno w przedmiotowym zleceniu, jak i po dodatkowym zapytaniu, MZ nie przedstawiło Agencji informacji na temat ceny i wielkości opakowania wnioskowanego leku. W związku z powyższym, uwzględniona w oszacowaniach wpływu na budżet cena Iwilfin, została ustalona na podstawie danych z USA. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie treści przedmiotowego zlecenia oraz opinii ekspertów klinicznych.

Prognozowane wydatki na finansowanie Iwilfin w ramach importu docelowego wynoszą rocznie dla 1 pacjenta od 0,6 mln PLN do 1,2 mln PLN (w zależności od przyjętego dawkowania).

Uwagi dodatkowe

brak

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Oesterheld 2023 Oesterheld J, Ferguson W, Kraveka JM, Bergendahl G, Clinch T, Lorenzi E, Berry D, Wada RK, Isakoff MS, Eslin DE, Brown VI, Roberts W, Zage P, Harrod VL, Mitchell DS, Hanson D, Saulnier Sholler GL. Eflornithine as Postimmunotherapy Maintenance in High-Risk Neuroblastoma: Externally Controlled, Propensity Score-Matched Survival Outcome Comparisons [Internet]. J Clin Oncol , 2024 42: 90–102. [cited 2024 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37883734/>
- Duke 2024 Duke ES, Bradford D, Sinha AK, Mishra-Kalyani PS, Lerro CC, Rivera D, Wearne E, Miller CP, Leighton J, Sabit H, Zhao H, Lane A, Scepura B, Pazdur R, Singh H, Kluetz PG, Donoghue M, Drezner N. US Food and Drug Administration Approval Summary: Eflornithine for High-Risk Neuroblastoma After Prior Multiagent, Multimodality Therapy. J Clin Oncol , 2024 42: 3047–3057.

Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2025 Bagatell R, Park JR, Acharya S, Aldrink J, Allison J, Alva E, Arndt C, Benedetti D, Brown E, Cho S, Church A, Davidoff A, Desai A V, DuBois S, Fair D, Farinhas J, Harrison D, Huang F, Iskander P, Kreissman S, Macy M, Na B, Pashankar F, Pendyala P, Pinto N, Polites S, Rabah R, Shimada H, Slatnick L, Sokol E, Twist C, Vo K, Watt T, Wolden S, Zage P, Schonfeld R, Hang L. Neuroblastoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw , 2024 22: 413–433.
- SIOPEN 2024 <https://www.siopen.org/statements>

Pozostałe publikacje

- Ulotka Iwifin https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215500s000lbl.pdf

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 24.06.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
10	((("Eflornithine"[Mesh]) OR (((Eflornithin*[Title/Abstract]) OR (Iwifin[Title/Abstract])) OR (Vaniqa[Title/Abstract]))) AND ((Neuroblasto*[Title/Abstract]) OR ("Neuroblastoma"[Mesh]))	46
9	("Eflornithine"[Mesh]) OR (((Eflornithin*[Title/Abstract]) OR (Iwifin[Title/Abstract])) OR (Vaniqa[Title/Abstract]))	2,515
8	((Eflornithin*[Title/Abstract]) OR (Iwifin[Title/Abstract])) OR (Vaniqa[Title/Abstract])	357
7	Vaniqa[Title/Abstract]	10
6	Iwifin[Title/Abstract]	3
5	Eflornithin*[Title/Abstract]	355
4	"Eflornithine"[Mesh]	2,371
3	(Neuroblasto*[Title/Abstract]) OR ("Neuroblastoma"[Mesh])	52,251
2	Neuroblasto*[Title/Abstract]	44,831
1	"Neuroblastoma"[Mesh]	33,713

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase (data wyszukiwania: 24.06.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp neuroblastoma/	39198
2	"neuroblasto*".ab,hw,kf,ti.	66132
3	1 or 2	66132
4	eflornithine/	4242
5	"eflornithin*".ab,hw,kf,ti.	4288
6	Vaniqa.ab,hw,kf,ti.	25
7	Ornidyl.ab,hw,kf,ti.	22
8	Iwifin.ab,hw,kf,ti.	3
9	5 or 6 or 7 or 8	4291
10	4 or 9	4291
11	3 and 10	158

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 24.06.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Neuroblastoma] explode all trees	250
#2	(Neuroblastom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	642
#3	#1 OR #2	647
#4	MeSH descriptor: [Eflornithine] explode all trees	106
#5	(Eflornithin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#6	#4 OR #5	139
#7	#6 AND #3	5