



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

Mozobil (plerixafor)

w ramach Programu Lekowego:

„Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-19/2013

Data ukończenia: 19.12.2013

Wykaz skrótów

Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – Analiza Ekonomiczna

AK – Analiza Kliniczna

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CHT – chemioterapia

DDD – (ang. Defined Daily Dose) – zdefiniowana dawka dzienna

G-CSF – ang. granulocyte colony-stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HL – ang. Hodgkin's Lymphoma – chłoniak Hodgkina

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

L – ang. Lymphoma – chłoniaki

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

NHL – ang. non-Hodgkin's Lymphoma – chłoniaki nieziarnicze

PLC – placebo

PXF – pleryksafor

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

ZN – zdarzenia niepożądane

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	7
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	10
2.5.2. Status rejestracyjny	10
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	11
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	16
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	20
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	24
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	34
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	34
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	34
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	40
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.4.3. Obliczenia własne agencji	42
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	43

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	45
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	45
5.3.2. Obliczenia własne agencji	46
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	49
8. Opinie ekspertów.....	49
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	50
10. Kluczowe informacje i wnioski	52
11. Źródła.....	55
12. Załączniki	58

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

16.10.2013 r.
MZ-PLA-460-19116-11/JOS/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:
objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), kod EAN 5909990728473

▪ Wnioskowane wskazanie:

Program Lekowy: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):
lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

bezpłatnie w ramach programu lekowego

Proponowana cena zbytu netto:

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

████████████████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10,
NL-1411 DD Naarden,
Holandia

Wnioskodawca

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10,
NL-1411 DD Naarden,
Holandia

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 16.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19116-11/JOS/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Mozobil (plerixafor)**, roztwór do wstrzykiwań, 20mg/ml (24mg/1,2ml), kod EAN 5909990728473.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach Programu Lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 21.11.2013 r., znak AOTM-OT-4351-19(9)/GN/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 25.11.2013 r., znak MZ-PLR-460-19111-3/KB/13, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 17.12.2013 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-19287-4/MKR/13, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. [REDACTED]. Kraków, 2013 r.
- Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. [REDACTED]. Kraków, 2013 r.
- Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED]. Kraków, 2013 r.
- Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED]. Kraków, 2013 r.
- Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. [REDACTED]. Kraków, 2013 r.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2010 roku Rada Konsultacyjna oceniała lenograstym. W dokumencie „Opinia Rady Konsultacyjnej sprawie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lenograstym (Granocyte 34) w mobilizacji komórek krwi obwodowej (mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej)” RK wyraziła opinię, „że lenograstym stosowany w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej jest lekiem skutecznym, o korzystnym stosunku skuteczność do bezpieczeństwa”.

2.4. Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (MM)

Szpiczak mnogi (MM – Multiple Myeloma) to choroba nowotworowa, w przebiegu której dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją szpiczaka są kości płaskie, kości długie, może być także umiejscowiony pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

Etiologia i epidemiologia

Przyczyny choroby są nieznane. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych, długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje. Zachorowalność na szpiczaka w Europie Zachodniej wynosi 4,5–5 na 100 tys. mieszkańców.

Obraz kliniczny i leczenie

Najczęstszy objaw to ból kostny, któremu towarzyszą objawy neurologiczne, hiperkalcemia, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, neuropatia obwodowa oraz powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony. Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia pacjentów oraz poprawa jakości.

Pacjentów ze szpiczakiem pełnoobjawowym należy kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT (ang. auto-peripheral blood stem cell transplantation) lub do leczenia skojarzoną chemioterapią zawierającą m.in.: melfalan, talidomid i bortezomib. Wykonuje się również allo-SCT– jej główną zaletą jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi”. (Szczeklik 2013, PTOK 2011)

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Chłoniaki nieziarnicze (NHL - Non-Hodgkin's Lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach takich jak skóra lub żołądek.

Etiologia i epidemiologia

Etiologia chłoniaków nie jest poznana, wśród domniemyanych czynników wymienia się różnego rodzaju wirusy, bakterie, choroby autoimmunologiczne, wrodzone i nabyte niedobory immunologiczne, leki cytostaticzne i immunologiczne, czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące). Roczna zapadalność w krajach Europy Zachodniej wynosi ok. 4,5 przypadków na 100 tys. osób i wykazuje tendencję wzrostową.

Obraz kliniczny i leczenie

Chłoniaki nieziarnicze obejmują wiele, znacznie różniących się między sobą pod względem przebiegu klinicznego jednostek chorobowych, dlatego objawy choroby mogą być zróżnicowane. Należą do nich powiększone węzły chłonne oraz objawy ogólne, które świadczą o aktywności procesu nowotworowego. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia NHL, poza nielicznymi wyjątkami. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko. (Szczeklik 2013, PTOK 2011).

Chłoniak Hodgkina (HL)

Choroba Hodgkina (HL – Hodgkin's Lymphoma) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej. Rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. (Szczeklik 2013)

Etiologia i epidemiologia

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe/infekcyjne, zakażenia wirusowe, promieniowanie jonizujące i immunosupresja. Chłoniak Hodgkina należy do rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań, co stanowi 0,7% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 2/100 000, a wskaźnik umieralności 1/100 000. (Kordek 2007, Szczeklik 2012)

Objawy i leczenie

Choroba objawia się powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych oraz objawami towarzyszącymi tj. utrata masy ciała, gorączka, wzmożona potliwość w nocy, osłabienie i świąd skóry. We wczesnych stopniach zaawansowania leczenie polega na podaniu chemioterapii. Kwalifikacja chorego do chemioterapii radykalniej nie wyklucza zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji. Obecnie standardem u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina jest chemioterapia ratunkowa wspomagana autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT). (PTOK 2011, Kordek 2007, Szczeklik 2013)

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT – hematopoietic stem cell transplantation) polega na zastąpieniu zmienionego chorobowo szpiku przez komórki pobrane od dawcy. Jego celem jest odtworzenie hematopoezy po zastosowaniu w leczeniu nowotworów hematologicznych mieloblastycznych dawek chemioterapii lub radioterapii.

W zależności od rodzaju dawcy wyróżnia się:

- autologiczny przeszczep (autoHSCT), w którym komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie. Procedura ta uznawana jest za bezpieczną, a śmiertelność w zależności od powikłań szacuje się na 0,5-5%. Komórki do autoHSCT powinno pobierać się po uzyskaniu za pomocą poprzedzającego leczenia pełnej remisji choroby. W niektórych chorobach, np. szpiczaku, gdzie terapia dużymi dawkami leków jest stosowana raczej w celu uzyskania stabilizacji choroby dopuszcza się często 30- procentowe zajęcie szpiku.
- allogeniczny przeszczep (alloHSCT), gdzie komórki macierzyste otrzymuje się od dawcy, np. członka rodziny lub dawcy niespokrewnionego, ale zgodnego pod względem genotypu ludzkich antygenów leukocytarnych. AlloHSCT wiąże się z możliwością wystąpienia reakcji „przeszczep przeciwko nowotworowi”, a jednocześnie z koniecznością przyjmowania immunosupresji.

Przyczyną niepowodzeń po autoHSCT jest nawrót lub progresja choroby, natomiast w alloHSCT jest to śmiertelność, wynosząca w zależności od procedury 15 – 40%.

Komórki macierzyste można uzyskać dwiema metodami: operacyjną ze szpiku lub metodą aferezy z krwi obwodowej (PBSCT), która jest obecnie częściej stosowana (autoHSCT – 99%, alloHSCT – 70%). W stanie spoczynkowym ich liczba we krwi jest dosyć mała, dlatego przed zabiegiem transplantacji niezbędna jest mobilizacja granulocytowym czynnikiem wzrostu G-CSF w monoterapii (7,5 – 10 µg/kg/dzień), w przypadku autoHSCT do mobilizacji stosuje się chemioterapię, a następnie G-CSF. Komórki macierzyste z krwi obwodowej pozyskuje się metodą leukaferazy. Pierwszy zabieg wykonuje się w 5. dniu stosowania G-CSF, przy chemomobilizacji w okresie wzrostu liczby neutrofilii i po potwierdzeniu, że liczba komórek CD34+ krążąca we krwi obwodowej wynosi przynajmniej 10/µL. W przypadku autoHSCT za liczbę wystarczającą do transplantacji uznaje się 2 x 10⁶ komórek CD34+ na 1 kg mc. Przy planowaniu podwójnej procedury autoHSCT dąży się do osiągnięcia 5 x 10⁶ komórek CD34+ na 1 kg mc., natomiast przy alloHSCT ich liczba powinna przekraczać 3-4 x 10⁶ komórek CD34+ na 1 kg mc. W sytuacji niezyskania odpowiedniej liczby komórek CD34+ po pierwszej leukaferazie, zabieg można powtórzyć w kolejnych dniach, np. z wykorzystaniem innego protokołu. (PUO 2013, Provan 2008)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Mozobil, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), kod EAN 5909990728473
Kod ATC	L03AX16
Postać	Roztwór do wstrzykiwań
Substancja czynna	Pteryksafor
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pteryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 (SDF-1, inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu pteryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu pteryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	31 lipca 2009 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zwiększenie mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na pteryksafor lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
Dawkowanie	Zalecana dobową dawkę pteryksaforu wynosi 0,24 mg/kg mc. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF). W badaniach klinicznych produkt Mozobil zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni. Dawkę należy obliczać na podstawie masy ciała pacjenta zmierzonej w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki pteryksaforu. W badaniach klinicznych dawkę pteryksaforu obliczano dla pacjentów o wadze do 175% należnej masy ciała. Nie prowadzono badań dot. dawkowania ani leczenia pteryksaforem pacjentów o wadze przekraczającej 175% należnej masy ciała. Należną masę ciała można obliczyć z poniższych równań: Mężczyźni (kg): $50 + 2,3 \times ((\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60)$ Kobiety (kg): $45,5 + 2,3 \times ((\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60)$ Ponieważ większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa, nie należy stosować dobowych dawek pteryksaforu przekraczających 40 mg. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) pteryksafor należy podawać w zredukowanej dawce tj. 0,16 mg/kg (nie przekraczać 27 mg dziennie). Zalecane produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym W przełomowych badaniach klinicznych potwierdzających wskazania do stosowania produktu Mozobil wszyscy uczestnicy otrzymywali G-CSF raz na dobę rano w dawce 10 µg/kg mc. przez 4 kolejne dni przed podaniem pierwszej dawki pteryksaforu i codziennie rano przed aferezą.
Status leku sierocego	TAK

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Wnioskowane wskazanie	„Zastosowanie produktu MOZOBIL w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria włączenia pacjentów do leczenia pteryksaforem to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rozpoznanie: szpiczak mnogi (synonim plazmocytowy; MM), chłoniak Hodgkina (HL), chłoniaki nieziarnicze (NHL); 2. Planowane wykonanie autoHSCT; 3. Identyfikacja pacjenta jako „potwierzonego złego mobilizanta” lub „nieudanego mobilizanta” wg kryteriów: „Potwierdzony zły mobilizant” tj. pacjent, u którego aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna. Jest to pacjent, który: <ul style="list-style-type: none"> – 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 $< 10/\mu\text{l}$ w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF. <p>„Nieudany mobilizant” tj. pacjent, u którego wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem. Niepowodzenie mobilizacji rozumiane jest jako uzyskanie plonu komórek CD34+:</p> <ul style="list-style-type: none"> – $< 2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem, lub – $< 4,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Kryteria wyłączenia pacjentów z leczenia pteryksaforem to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek < 18 roku życia 2. Cięża 3. Postać białaczkowa szpiczaka lub chłoniaka 4. Nadwrażliwość na pteryksafor lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 5. Stan ogólny pacjenta nie pozwalający przystąpić do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. 6. Zakażenie HIV.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>A) „Potwierdzeni źli mobilizanci”</p> <p>Pteryksafor może być zastosowany dodatkowo do trwającej już mobilizacji za pomocą samego czynnika G-CSF lub też G-CSF i chemioterapii w sytuacji kiedy udokumentowano nieskuteczność tej strategii (tzw. „interwencyjne” podanie pteryksaforu). Po identyfikacji pacjenta jako „potwierzonego złego mobilizanta”, wykonywana jest pierwsza iniekcja pteryksaforu, na 6-11 godzin przed aferazą. W zależności od potrzeby, w kolejnych dniach zaleca się kontynuację podawania czynnika G-CSF i pteryksaforu, aż uzyskany zostanie wymagany plon komórek CD34+.</p> <p>Podawanie pteryksaforu kończy się jeżeli uzyskany zostanie minimalny zaplanowany plon komórek CD34+. Dopuszcza się podanie do 4 dawek pteryksaforu.</p>

	<p>Zalecana dawka Mozobilu to 0,24 mg/kg masy ciała, poprzez podskórną iniekcję (s.c.).</p> <p>W oparciu o zwiększoną ekspozycję wraz z wyższą masą ciała, całkowita pojedyncza dawka pleryksaforu nie powinna przekroczyć 40 mg/dzień. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) pleryksafor należy podawać w zredukowanej dawce tj. 0,16 mg/kg (nie przekraczać 27 mg dziennie).</p> <p>B) „Nieudani mobilizanci”</p> <p>Pleryksafor jest stosowany w sposób planowy, najczęściej wg ustalonego schematu w kombinacji z czynnikiem G-CSF, ale dopuszczalne jest też zastosowanie planowe w kombinacji z chemioterapią i czynnikiem G-CSF.</p> <p>1) W kombinacji z samym czynnikiem G-CSF</p> <p>G-CSF należy podawać w postaci porannych iniekcji podskórnych w dawce 10 µg/kg przez 4 dni przed pierwszym wieczornym podaniem pleryksaforu i każdego kolejnego dnia przed aferezą. Pierwszej iniekcji pleryksaforu dokonuje się w 5 dniu stosowania czynnika G-CSF, 6-11 godzin przed aferezą. W zależności od potrzeby, w kolejnych dniach zaleca się kontynuację podawania czynnika G-CSF i pleryksaforu, aż uzyskany zostanie wymagany plon komórek CD34+. Podawanie pleryksaforu kończy się jeżeli uzyskany zostanie minimalny zaplanowany plon komórek CD34+. Dopuszcza się podanie do 4 dawek pleryksaforu.</p> <p>Zalecana dawka Mozobilu to 0,24 mg/kg masy ciała, poprzez podskórną iniekcję (s.c.).</p> <p>W oparciu o zwiększoną ekspozycję wraz z wyższą masą ciała, całkowita pojedyncza dawka pleryksaforu nie powinna przekroczyć 40 mg/dzień. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) pleryksafor należy podawać w zredukowanej dawce tj. 0,16 mg/kg (nie przekraczać 27 mg dziennie).</p> <p>2) W skojarzeniu z czynnikiem G-CSF i chemioterapią</p> <p>W wybranych przypadkach pleryksafor może być stosowany łącznie z mobilizacją opartą na chemioterapii i czynniku G-CSF. Taka mobilizacja ma zastosowanie głównie wtedy, kiedy pacjenci wymagają regularnego stosowania chemioterapii w celach terapeutycznych. G-CSF należy podawać w postaci porannych iniekcji podskórnych w dawce 10 µg/kg. Pierwszą dawkę pleryksaforu podaje się wtedy, kiedy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent otrzymywał czynnik G-CSF przez przynajmniej 4 dni • obserwowano wzrost leukocytozy, której wartość przekroczyła 5,0 g/l. <p>Pierwszej iniekcji pleryksaforu dokonuje się na 6-11 godzin przed aferezą. W zależności od potrzeby, w kolejnych dniach zaleca się kontynuację podawania czynnika G-CSF i pleryksaforu, aż uzyskany zostanie wymagany plon komórek CD34+. Podawanie pleryksaforu kończy się jeżeli uzyskany zostanie minimalny zaplanowany plon komórek CD34+. Dopuszcza się podanie do 4 dawek Mozobilu.</p> <p>Zalecana dawka Mozobilu to 0,24 mg/kg masy ciała, poprzez podskórną iniekcję (s.c.). W oparciu o zwiększoną ekspozycję wraz z wyższą masą ciała, całkowita pojedyncza dawka pleryksaforu nie powinna przekroczyć 40 mg/dzień. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) pleryksafor należy podawać w zredukowanej dawce tj. 0,16 mg/kg (nie przekraczać 27 mg dziennie).</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Program obejmuje zastosowanie pleryksaforu do jednorazowej mobilizacji. Obejmuje do 4 dawek pleryksaforu.
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Morfologia krwi z rozmazem ręcznym 2) Mocznik, kreatynina 3) AST, ALT, bilirubina całkowita 4) Sód, potas, wapń 5) HIV (test przesiewowy) 6) β-HCG (w przypadku kobiet w wieku rozrodczym) <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Morfologia (obligatoryjnie) 2. USG jamy brzusznej (opcjonalnie) <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przed ostateczną kwalifikacją do programu 2. Bezpośrednio przed rozpoczęciem mobilizacji, gdy czas do wykonania badań kwalifikujących >1 tygodnia; 3. Monitorowane bezpieczeństwa (morfologia) – codziennie w godzinach rannych po wieczornym podaniu pleryksaforu; 4. Morfologia + USG jamy brzusznej w razie występowania objawów niepożądanych za strony śledziona. <p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Morfologia krwi 2. Pomiar liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej; 3. Pomiar liczby komórek jądrzastych (morfologia) oraz komórek CD34+ (cytometria

	<p>przepływowa) w preparacie każdej aferezy</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Codziennie rano po zastosowaniu wieczornej dawki pleryksaforu, przed rozpoczęciem aferezy; 2. Pomiaru liczby komórek jądrzastych (morfologia) oraz komórek CD34+ (cytometria przepływowa) dokonuje się w preparacie każdej aferezy. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p> <p>W przypadku wystąpienia powikłań pacjenci winni być hospitalizowani w trybie pilnym w najbliższym ośrodku i leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami</p>
--	---

Uwagi analityków Agencji

W ramach zapisów wnioskowanego PL określono czas leczenia w programie jako „do 4 dawek pleryksaforu”. Należy zaznaczyć, iż w ramach analiz wnioskodawcy (AE, AWB) przyjęto, iż u pacjenta będzie stosowane [REDACTED]. Jednakże ze względu na ograniczenie jakie występuje w programie, którym jest ilość dawek PXF, nie zaś uzyskanie określonego efektu leczenia (np. zebranie 2×10^6 komórek CD34+/kg mc.), wydaje się prawdopodobne, iż lek będzie stosowany w celu osiągnięcia maksymalnych korzyści (zebrania jak największej ilości komórek macierzystych). [REDACTED]

Wprawdzie w kategorii Dawkowanie i sposób podawania wskazano, iż „podawanie Mozobilu kończy się jeżeli uzyskany zostanie minimalny zaplanowany plon komórek CD34+”, nie jest jednak jasne co oznacza „minimalny zaplanowany plon komórek”, gdyż definicja tej wartości nie występuje w zapisach PL.

Powyższe należy mieć na uwadze podczas interpretacji wyników analiz wnioskodawcy (AE, AWB). [REDACTED]

W związku z powyższymi w opinii analityków zasadne wydaje się doprecyzowanie zapisów PL, tak aby nie budziły wątpliwości osób je interpretujących oraz dodanie w kategorii Określenie czasu leczenia w programie kryteriów zakończenia ze względu na uzyskanie skuteczności leczenia. Pozwoli to zapewnić optymalizację wydatków płatnika publicznego, zapewnienie odpowiedniej efektywności kosztowej terapii oraz zapewnienie równego dostępu do leczenia pacjentom.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych, interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów oraz wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Kategoria	prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Być może efektywne byłoby pobieranie szp ku po uprzednim podaniu G-SCF (...)”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Wnioskowana metoda nie ma na celu zastępowanie, tylko jest alternatywną w przypadku niepowodzenia dotąd stosowanej metody.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Jest to jedyna, którą dotąd wypróbowano”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Pteryksafor
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	-

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

W ramach obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu dostępne są leki zawierające substancje czynne filgrastym i lenograstym. Leki znajdują się w załączniku C – Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę. Leki wydawane są pacjentom z poziomem odpłatności bezpłatnie, dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł. Zakres wskazań objętych refundacją obejmuje: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, co obejmuje również wskazanie „mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej”.

Tabela 6. Grupa limitowa: 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CHB	Limit
Filgrastimum				
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol. a 1 ml	607,50	643,95	643,95
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	121,50	128,79	128,79
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	194,40	206,06	206,06
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. á 0,2 ml	486,00	515,16	271,89
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	621,00	658,26	658,26
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	1026,00	1087,56	1087,56
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	130,13	137,94	135,95

Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	214,79	227,68	217,51
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	127,44	135,09	135,09
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	215,27	228,19	217,51
Lenograstimum				
Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G	121,76	129,07	119,18
Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G	608,76	645,29	595,89

Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono następujące zalecenia: PUO 2013, ASBMT 2013, SIDEM/GITMO 2012, AHS 2011, IMWG 2009.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PUO 2013	<p>Krew obwodowa stanowi najczęściej wykorzystywane źródło krwiotwórczych komórek macierzystych do transplantacji (autoHSCT, alloHSCT). W stanie spoczynkowym ich liczba we krwi jest bardzo mała.</p> <p>Zgromadzenie materiału wystarczającego do transplantacji wymaga uprzedniej stymulacji dawcy (mobilizacji) do czego wykorzystuje się czynniki wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH (wyłącznie przy autoHSCT). U chorych na chłoniaki w tym celu wykorzystuje się protokoły stosowane w drugiej linii leczenia, np. DHAB – deksametazon, arabinozyd, cytozyny, cisplatyna lub ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd. Komórki macierzyste z krwi obwodowej pozyskuje się metodą leukaferazy. W przypadku nieuzyskania odpowiedniej liczby komórek CD34+ zabieg można powtórzyć w kolejnych dniach.</p> <p>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.</p>
USA	ASBMT 2013	<p>W pierwszej mobilizacji u pacjentów z MM zaleca się stosowanie G-CSF w monoterapii, jednak powinno być ono ograniczone u pacjentów z nie więcej niż jedną wcześniejszą linią leczenia, nieleczonych wcześniej melfalanem lub >4 cyklami lenalidomidem. U tych pacjentów zaleca się stosowanie pleryksaforu poprzedzone monitorowaniem ilości komórek CD34+ w PB.</p> <p>W pierwszej mobilizacji u pacjentów z NHL zalecana jest monoterapia G-CSF. Wiąże się ona z wysokim prawdopodobieństwem niepowodzenia, ale może być opcją terapeutyczną z uwagi na niską toksyczność oraz łatwość w jej planowaniu. Monoterapia G-CSF powinna być ograniczona do pacjentów z niskim ryzykiem niepowodzenia mobilizacji. U pozostałych zaleca się stosowanie pleryksaforu, poprzedzone monitorowaniem ilości komórek CD34+ PB.</p> <p>CM zaleca się w pierwszych 3-6 cyklach planowanej chemioterapii lub jako schemat ratunkowy. CM powinno być ograniczone do pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię ratunkową lub do tych, u których zawiodły inne schematy mobilizacji. Najczęściej schematy CM obejmują stosowanie cyklofosfamidu.</p> <p>Pleryksafor jest zalecany u wszystkich pacjentów, szczególnie w następujących przypadkach: jeśli celem jest osiągnięcie najwyższej z możliwych ilości komórek CD34+ w PB, jeżeli w czasie rzeczywistym liczba komórek PB CD34+ nie jest znana lub jeśli priorytetem jest mniejsza liczba dni aferez.</p> <p>Pleryksafor może zostać włączony do schematu remobilizacji u pacjentów niestosujących go podczas pierwszej próby lub stosujących bez powodzenia. Ratunkowe opcje terapeutycznych składają się ze schematu PXF+G-CSF oraz CM +G-CSF+PXF. Dodanie pleryksaforu do remobilizacji z CM powinno być poddane dalszej obserwacji w badaniach prospektywnych.</p>
Włochy	SIDEM GITMO 2012	<p>Schemat mobilizacji komórek macierzystych do autoHSCT zawiera stosowanie G-CSF. Filgrastym i lenograstym są standardowymi czynnikami wzrostu G-CSF. Wśród zalecanych opcji znajduje się także schemat G-CSF + chemioterapia. Pacjenci, u których nie powiodła się mobilizacja powinni zastosować schemat G-CSF + pleryksafor lub G-CSF + chemioterapia + pleryksafor. Pleryksafor nie zaleca się wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.</p>

Kanada	AHS 2011	<p>W mobilizacji komórek macierzystych do autoHSCT zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - G-CSF w monoterapii. Wskazania: mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej u pacjentów, którzy nie przeszli wcześniej chemioterapii lub radioterapii, zalecana dawka to 5-10 µg/kg/dzień przez 4 dni; - G-CSF + chemioterapia. Kombinacja zalecana jest u pacjentów, którzy przeszli wcześniej chemioterapię i radioterapię; - SCF. Zalecany jest u pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia mobilizacji oraz po nieudanej wcześniejszej próbie mobilizacji - Pleryksafor. Zalecany jest u pacjentów z wysokim ryzykiem nieskuteczności mobilizacji standardowymi metodami. Pleryksafor powinien być stosowany w skojarzeniu z G-CSF (i z chemioterapią), także jako terapia ratunkowa, w sytuacji nieuzyskania optymalnego poziomu mobilizacji. Stosowanie pleryksaforu zaleca się także w remobilizacji, po nieudanej próbie mobilizacji z udziałem G-CSF (i z chemioterapią). <p>PB, w przeciwieństwie do szpiku kostnego jest rekomendowanym źródłem komórek macierzystych w autoHSCT.</p>
Świat	IMWG 2009	<p>Mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów ze szpiczakiem opiera się na następujących schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - G-CSF w monoterapii - G-CSF + CM - G-CSF + chemioterapia - G-CSF + GM-CSF (GM-CSF nie dostępne w Europie) <p>Jako czynnik stymulujący G-CSF został wymieniony filgrastym, natomiast jako CM zaleca się cyklofosfamid.</p> <p>Większość badań sugeruje lepszą skuteczność w mobilizacji komórek CD34+ po dodatkowym zastosowaniu CM, niż monoterapii G-CSF. Jednak prawdopodobieństwo niepowodzenia między obiema opcjami jest zbliżone.</p> <p>Dostępne badania potwierdzają, że pleryksafor w połączeniu z G-CSF zwiększa mobilizację komórek CD34+. Wykazano skuteczność tego schematu u chorych po niepowodzeniu mobilizacji standardowymi opcjami. Pleryksafor także zmniejsza liczbę aferez przeprowadzanych wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF okazał się skuteczniejszy niż monoterapia G-CSF także w pierwszej mobilizacji komórek macierzystych.</p> <p>Nowe strategie mobilizacji, do których należy pleryksafor powinny być poddane dalszym badaniom, zwracając uwagę na poprawę wydajności, efektywność oraz aspekt kosztów terapii.</p>

Odnalezione rekomendacje kliniczne zgodnie stwierdzają, że w mobilizacji komórek krwiotwórczych do autologicznego przeszczepu powinno stosować się czynniki wzrostu kolonii granulocytowych G-CSF (najczęściej wymieniano filgrastym) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Pacjenci, u których nie powiodła się mobilizacja powinni zastosować schemat G-CSF + pleryksafor lub G-CSF + CHT + pleryksafor.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[redacted]	[redacted]	wybór zasadny
[redacted]	[redacted]	wybór zasadny

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
					[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. [REDACTED]

[REDACTED] W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline zgodne z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.12.2013 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim (syn. plazmocytowym), wymagający mobilizacji komórek macierzystych celem ich pobrania i następnie autologicznego przeszczepienia, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca, obejmując „potwierdzonych złych mobilizatorów”, tj. pacjentów, u których aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, oraz „nieudanych mobilizatorów”, tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem;	niezgodna z kryterium włączenia	brak
Interwencja	pleryksafor w postaci wstrzyknięć podskórnych podawany w skojarzeniu z G-CSF (w tym w skojarzeniu z G-CSF i chemioterapią – chemiomobilizacja);	niezgodna z kryterium włączenia	nie uwzględniono ograniczeń dotyczących dawkowania PXF
Komparatory		niezgodne z kryterium włączenia	brak
Punkty końcowe		niezgodne z kryterium włączenia	brak
Typ badań		niezgodne z kryterium włączenia	brak
Inne kryteria			brak

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) stosowanego w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych w krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego. W PL można wyróżnić dwie grupy pacjentów:

- A. tzw. „potwierdzonych złych mobilizantów” (PNAM), tj. pacjentów, u których przewiduje się niepowodzenie aktualnie prowadzonej mobilizacji;
- B. tzw. „nieudanych mobilizantów” (NWM), tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem;

[Redacted text]

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

[Redacted text]

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni [redacted]

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Model

[redacted]
[redacted]

[redacted]



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kluczowe założenia modelu

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK / NIE	Patrz ocena modelu wnioskodawcy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Szczegółowa ocena modelu wnioskodawcy przedstawiona jest pod tabela.

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy [Redacted text block]

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki AE – perspektywa wspólna

Parametr	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.4.3. Obliczenia własne agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) w ramach wnioskowanego Programu Lekowego.

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego. W PL można wyróżnić dwie grupy pacjentów:

- A. tzw. „potwierdzonych złych mobilizantów” (PNAM), tj. pacjentów, u których przewiduje się niepowodzenie aktualnie prowadzonej mobilizacji; są to pacjenci, którzy:
- otrzymali właściwe leczenie mobilizacyjne (G-CSF w dawce $> 10 \mu\text{g/kg}$ jeśli stosowany sam lub $> 5 \mu\text{g/kg}$ po chemioterapii) a mimo tego:
 - maksymalna liczba komórek CD34+ w krwi obwodowej wynosi $< 10/\mu\text{l}$ w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF;
- B. tzw. „nieudanych mobilizantów” (NWM), tj. pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem; niepowodzenie mobilizacji jest rozumiane jako uzyskanie plonu komórek CD34+:
- $< 2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem, lub
 - $< 4,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

3-letni (od 2014 do 2016 r.)

Koszty

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji pleryksaforu w ramach Programu Lekowego.
- scenariusz nowy: Refundacja pleryksaforu w ramach Programu Lekowego.

Analizę wykonano w trzech wariantach zależnych od oszacowanej wielkości populacji poddawanej mobilizacji pleryksaforem: podstawowym (80% możliwych mobilizacji), minimalnym (50% możliwych mobilizacji) i maksymalnym (100% możliwych mobilizacji). Dodatkowo w wariantcie dodatkowym przedstawiono wyniki w oparciu o alternatywne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych w Polsce mobilizacji komórek krwiotwórczych

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	nd	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK / NIE	Wątpliwości analityków Agencji odnośnie tego podejścia opisano w rozdziale Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Szczegóły pod tabela w uwagach analityków Agencji.

Uwagi analityków Agencji

[Redacted content]

2. Ograniczenia analizy skuteczności klinicznej stosują się również do analizy wpływu na budżet. Dotyczy to w szczególności jakości badań włączonych do AKL i otrzymanych wyników (patrz również rozdziały Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy oraz Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

[Redacted content]

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ, [redacted]

Scenariusz „istniejący”			
Kategoria	2014 r.	2015 r.	2016 r.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz „nowy”			
Koszty inkrementalne			





5.3.2. Obliczenia własne agencji

Nie przeprowadzono.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

Kluczowe założenia analizy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla leku Mozobil (pleryksafor)

Organizacja, rok	Populacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
CDEC 2012	Pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym (NHL) lub szpiczakiem mnogim (MM)	Negatywna	CDEC <u>rekomenduje odrzucenie</u> wniosku o objęcie refundacją pleryksaforu. Żadne z badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego nie wskazano populacji pacjentów, u których można oczekiwać korzyści ze stosowania pleryksaforu (np. pacjenci u których przewiduje się lub u których doszło do niepowodzenia mobilizacji za pomocą samego G-CSF); w związku z czym, efektywność kliniczna i kosztowa pleryksaforu w odpowiedniej (właściwej) populacji jest niepewna.
PBAC 2012	Zgodna z wnioskowanym wskazaniem	Negatywna	PBAC <u>rekomenduje odrzucenie</u> wniosku o objęcie refundacją pleryksaforu. PBAC odrzucił wniosek na podstawie wysokich i obarczonych dużą niepewnością oszacowań efektywności kosztowej pleryksaforu (dodatkowy koszt na udaną mobilizację: NHL/HL – 15-45 tys.\$ w PNAM, <15 tys.\$ jako terapia ratunkowa w WNM; MM – <15 tys.\$ w PNAM i WNM).
CVZ 2010	Pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym (NHL) lub szpiczakiem mnogim (MM)	Negatywna	<u>Negatywna rekomendacja</u> dla refundacji pleryksaforu we wnioskowanym wskazaniu. W uzasadnieniu stwierdzono, iż relacja kosztów do uzyskiwanych korzyści jest niewystarczająca.
AWMSG 2010	Pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym (NHL) lub szpiczakiem mnogim (MM) u których doszło do niepowodzenia pierwszej mobilizacji	Pozytywna	Pleryksafor jest <u>rekomendowany jako opcja do ograniczonego stosowania</u> w NHS Wales w połączeniu z G-CSF w celu zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca. Stosowanie pleryksaforu powinno być ograniczone w szczególności u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (NHL) oraz szpiczakiem mnogim (MM) u których doszło do niepowodzenia pierwszej mobilizacji.
SMC 2009	Zgodna z wnioskowanym wskazaniem	Pozytywna	SMC <u>rekomenduje pełne finansowanie</u> (ang. full submission) pleryksaforu ze środków publicznych. Znacząco większy odsetek pacjentów leczonych pleryksaforem niż placebo uzyskał docelową liczbę komórek CD 34+ niezbędną do wykonania autologicznego przeszczepu komórek macierzystych z późniejszym trwałym zagnieżdżeniem.
HAS 2009	Zgodna z wnioskowanym wskazaniem	Pozytywna	Komisja Przejrzystości rekomenduje wpisanie pleryksaforu na listę leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych we wskazaniu oraz dawkowaniu przedstawionym w charakterystyce produktu leczniczego. Iloraz korzyści/ryzyka dla pleryksaforu jest wysoki. Komisja oceniła, iż Mozobil w połączeniu z G-CSF nie oferuje korzyści w sferze zdrowia publicznego, natomiast korzyść medyczna we wnioskowanej populacji jest wysoka (dodatkowa korzyść medyczna została oceniona jako umiarkowana).

8. Opinie ekspertów

Tabela 57. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Pleryksafor jest bardzo skutecznym preparatem zwiększającym pewność uzyskania liczby komórek macierzystych niezbędnej do powodzenia transplantacji.	-	Jak w punkcie 1. (przyp. analityka: kolumna argumenty za finansowaniem)

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Mozobil (plerixafor) refundowany jest w [REDACTED]. Warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19116-11/JOS/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), kod EAN 5909990728473

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach Programu Lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca”

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa, w przebiegu której dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytów w szpiku. Pacjentów ze szpiczakiem pełnoobjawowym należy kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT lub do leczenia skojarzoną chemioterapią. Wykonuje się również allo-SCT – jej główną zaletą jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi”.

Chłoniaki nieziarnicze to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Choroba Hodgkina obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej. Rozwijają się głównie w obrębie węzłów chłonnych. We wczesnych stopniach zaawansowania leczenie polega na podaniu chemioterapii lub radioterapii. Obecnie standardem u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina jest chemioterapia ratunkowa wspomaganą autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT)

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych polega na zastąpieniu zmienionego chorobowo szpiku przez komórki pobrane od dawcy. Jego celem jest odtworzenie hematopoezy po zastosowaniu w leczeniu nowotworów hematologicznych mieloblastycznych dawek chemioterapii lub radioterapii. W autoHSCT komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie. Procedura ta uznawana jest za bezpieczną, a śmiertelność w zależności od powikłań szacuje się na 0,5-5%. Komórki macierzyste można uzyskać metodą: operacyjną ze szpiku lub metodą aferezy z krwi obwodowej (PBSCT), która jest obecnie częściej stosowana (autoHSCT – 99%). Przed zabiegiem transplantacji niezbędna jest mobilizacja granulocytowym czynnikiem wzrostu G-CSF w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku autoHSCT za liczbę wystarczającą do transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ na 1 kg mc. Przy planowaniu podwójnej procedury autoHSCT dąży się do osiągnięcia 5×10^6 komórek CD34+ na 1 kg mc.

Wnioskowana technologia

Pteryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Po podaniu pteryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej. Zarejestrowane wskazania do stosowania to zwiększenie mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Alternatywne technologie medyczne

Schemat mobilizacji komórek macierzystych do autoHSCT zawiera stosowanie G-CSF (głównie filgrastym lub lenograstym). Wśród zalecanych opcji znajduje się także schemat G-CSF + chemioterapia. Pacjenci, u których nie powiodła się pierwsza mobilizacja powinni zastosować schemat G-CSF + pteryksafor lub G-CSF + chemioterapia + pteryksafor.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza bezpieczeństwa

[Redacted text]

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) stosowanego w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych w krwi

obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Populację docelową w analizie stanowią dwie grupy pacjentów: PNAM (pacjenci z przewidywanym niepowodzeniem mobilizacji) i NWM (pacjenci z niepowodzeniem mobilizacji). Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) w ramach wnioskowanego Programu Lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Pleryksafor uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: AWMSG w 2010 r. oraz SMC i HAS w 2009 r. Negatywne rekomendacje refundacji pleryksafor otrzymał w 2012 r. od agencji CDEC i PBAC oraz CVZ w 2010 r. Główną przyczyną wydania negatywnych rekomendacji była niepewność co do efektywności klinicznej i kosztowej.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- Szczeklik 2013 Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
- PTOK 2011 Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
- Kordek 2007 Kordek R. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wyd. Via Medica. Gdańsk 2007. 292-297
- PUO 2013 Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013
- Provan 2008 Provan D., Singer C R J, Baglin T, Lilleyman J. red. naukowy tłumaczenia Hołowiecki J. Hematologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008

Rekomendacje kliniczne

- PUO 2013 Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013
- ASBMT 2013 Giralt S. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations, Biol Blood Marrow Transplant, 2013
- SIDEM
GITMO 2012 Pierelli L. et. al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process, TRANSFUSION, vol. 52, 2012
- AHS 2011 Alberta Bone Marrow and Blood Cell Transplant Program: Standard Practice Manual, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-bmt-manual.pdf> (dostęp na dzień 17.12.2013)
- IMWG 2009 Giralt S. et. al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100), Leukemia 2009

Badania pierwotne

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Przeglądy systematyczne

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Analizy ekonomiczne

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

Rekomendacje refundacyjne

CDEC 2012	CDEC Final Recommendation Plerixafor (Mozobil – Genzyme Canada Inc.) (http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Mozobil_Sept-28-12_e.pdf)
PBAC 2012	PBAC Public Summary Document 2012 (http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/plerixafor)
CVZ 2010	College voor zorgverzekeringen 2010, (http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1011-plerixafor-mozobil/1011-plerixafor-mozobil/plerixafor+%28Mozobil%29.pdf)
AWMSG 2010	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Report, Pleriksafor (Mozobil) Genzyme Therapeutics Ltd 0110/2010 (http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/249)
SMC 2009	Scottish Medicines Consortium, plerixafor, 20mg/ml solution for injection (Mozobil), 594/2009 (http://www.scottishmedicines.org.uk/files/plerixafor__Mozobil__FINAL_December_2009.doc_for_web_site.pdf)
HAS 2009	Haute Autorite De Sante, MOZOBIL 20 mg/ml 2009 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/mozobil_ct_7232.pdf)

12. Załączniki

Załącznik 1. Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. [redacted]

[redacted]. Kraków, 2013 r.

Załącznik 2. Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. [redacted]

[redacted]. Kraków, 2013 r.

Załącznik 3. Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [redacted]

[redacted]. Kraków, 2013 r.

Załącznik 4. Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [redacted]

[redacted]. Kraków, 2013 r.

Załącznik 5. Mozobil® (plerixafor) w zwiększaniu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej celem ich autologicznego przeszczepienia u chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. [redacted]

[redacted]. Kraków, 2013 r.