



Rekomendacja nr 1/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „lenograstim (Granocyte 34®) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „lenograstim (Granocyte 34®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej oraz jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych

Zalecenia Prezesa dotyczące poziomu lub sposobu finansowania rekomendowanych technologii

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹ opowiada się za stworzeniem wspólnego limitu refundacji dla wszystkich leków z grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów zawierających substancje czynne: filgrastim, pegfilgrastim oraz lenograstim. W opinii Prezesa Agencji określenie limitu powinno nastąpić w oparciu o koszt DDD (zdefiniowanej dawki dobowej - ang. defined, daily dose) lub o koszt terapii w jednym cyklu leczenia, z uwzględnieniem siedmiodniowego, zgodnego z praktyką kliniczną, czasu leczenia poszczególnymi produktami).

Problem zdrowotny

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili) we krwi do wartości $< 1,5 \times 10^9/l$. Zgodnie z klasyfikacją CTC-NCI (Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute) wyróżnia się 4 stopnie neutropenii: I – łagodna: $ANC < 2,0 \times 10^9/l$; II – umiarkowana: $ANC < 1,5 \times 10^9/l$; III – ciężka: $ANC < 1,0 \times 10^9/l$; IV – bardzo ciężka: $ANC < 0,5 \times 10^9/l$. Neutropenia u chorych na nowotwory powstaje najczęściej wskutek mielotoksycznego oddziaływania chemioterapii (60-80%) i radioterapii, jak również w wyniku naciekania szpiku kostnego (nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego oraz niektóre guzy lite), w przebiegu zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych). Występuje u 25-40% chorych po



raz pierwszy poddawanych chemioterapii, w zależności od charakterystyki leczonej grupy i indywidualnych czynników ryzyka. U chorych wcześniej leczonych mielotoksycznymi schematami chemioterapii ryzyko wystąpienia neutropenii szacuje się na niemal 100%.⁶

Czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii i jej powikłań są związane z: nowotworem (stopień zaawansowania, zajęcie szpiku kostnego, podwyższone stężenie LDH, co jest szczególnie istotne w nowotworach limfatycznych oraz w raku płuca i białaczkach), pacjentem (wiek > 65 roku życia, zwłaszcza u kobiet, upośledzony stan sprawności i odżywienia, niewygojone rany lub obecne czynne ogniska zakażenia, współistniejące choroby, jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby układu sercowo-naczyniowego odporne na leczenie, zaburzenia czynności wątroby, cukrzyca, głęboka niedokrwistość), leczeniem przeciwnowotworowym — wcześniejszy epizod neutropenii w przebiegu chemioterapii, planowana względna intensywność dawki powyżej 80%, liczba leukocytów $1,0 \times 10^9/l$ lub limfocytopenia przed rozpoczęciem leczenia, wcześniej stosowana intensywna chemioterapia, wcześniejsza lub planowana jednocześnie radioterapia z objęciem okolic istotnych w hemopoezie, schemat planowanej chemioterapii).⁶

Obniżenie liczby neutrofilii prowadzi do upośledzenia odpowiedzi gospodarza na czynniki chorobotwórcze. Objawia się to zmniejszeniem nasilenia lub brakiem reakcji zapalnej na czynnik infekcyjny, częstym nawracaniem zakażeń oraz infekcjami o ostrym i ciężkim przebiegu. Podatność na infekcje zwiększa się drastycznie przy $ANC < 1 \times 10^9/l$, w przypadku agranulocytozy dochodzi także do upośledzenia kontroli endogennej flory bakteryjnej.⁶

Neutropenia spowodowana chemioterapią ma ostry przebieg, niesie ze sobą dużo wyższe ryzyko infekcji niż neutropenia przewlekła, jest przyczyną częstych i trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i/lub grzybiczych, może prowadzić też do dysfunkcji wielonarządowej, posocznicy z hipotonią lub wstrząsu septycznego. Gorączka neutropeniczna stanowi stan zagrożenia życia u chorych podczas leczenia cytostatycznego. Wg definicji IDSA (Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych), o gorączce neutropenicznej (GN) mówi się, gdy temperatura w jamie ustnej w pojedynczym pomiarze wynosi $38,3^{\circ}C$ bądź więcej lub przez ponad 60 minut utrzymuje wartość przynajmniej $38^{\circ}C$, a liczba neutrofilii wynosi mniej niż $0,5 \times 10^9/l$ lub poniżej $1 \times 10^9/l$, jeśli przewidywane jest dalsze obniżenie do wartości niższej niż $0,5 \times 10^9/l$. Główne konsekwencje występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej u pacjentów onkologicznych obejmują: opóźnienie/redukcję dawki chemioterapii, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, powikłania infekcyjne (bakteryjne i grzybicze) wiążące się z koniecznością dożylnego podawania antybiotyków, koniecznością hospitalizacji i intensywnego leczenia, ryzykiem zgonu. Śmiertelność z nimi związana wynosi 5–30%. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) z 2009 r. podają, że śmiertelność z powodu gorączki neutropenicznej kształtuje się na poziomie 5% u chorych z rozpoznaniem guzów litych (1% w podgrupie pacjentów z grupy niskiego ryzyka) oraz 11% w przypadku niektórych nowotworów hematologicznych.³ Ponadto neutropenia może prowadzić do odracania kolejnych podań leków lub redukcji dawek, a w efekcie do zmniejszenia skuteczności chemioterapii.^{2,6}

Wg opinii krajowych ekspertów klinicznych, neutropenia może być bezpośrednią przyczyną zgonu, niezdolności do pracy, częstych pobytów w szpitalu z powodu powikłań bakteryjnych lub grzybiczych, przewlekłego cierpienia i obniżenia jakości życia.^{7,8,9}

Stosowanie preparatów G-CSF jest skuteczne w terapii i profilaktyce neutropenii po leczeniu cytostatykami. Stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytowych pozwala na zmniejszenie ryzyka m.in. zgonu z powodu infekcji, zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz

wystąpienia gorączki neutropenicznej. Różnorodne preparaty, w świetle zgromadzonych dowodów naukowych cechują się zbliżoną skutecznością i profilem bezpieczeństwa.^{1,6}

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Aktualnie obowiązującym standardem postępowania w leczeniu i zapobieganiu neutropenii w przebiegu leczenia onkologicznego (z wyłączeniem m.in. nowotworów wywodzących się ze szpiku oraz niektórych postaci ostrej białaczki *de novo*) jest podawanie czynników stymulujących wzrost linii granulocytów (G-CSF). Działanie tych czynników polega na pobudzeniu proliferacji, różnicowania oraz dojrzewania komórek macierzystych krwi. Powoduje zwiększenie produkcji i aktywności neutrofilów.⁶

Obecnie dostępne w Polsce są 3 formy rekombinowanego ludzkiego G-CSF: filgrastim, lenograstimu (forma glikozylowana) i pegfilgrastim (forma pegylowana).⁶

Czynniki stymulujące wzrost linii granulocytów stosuje się, jako profilaktykę pierwotną (po pierwszym podaniu chemioterapii), wtórną (w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej po chemioterapii) oraz jako leczenie interwencyjne, w przypadku wystąpienia neutropenii z gorączką. Czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych podaje się po upływie 24–72 godzin od zastosowania chemioterapii. Leczenie powinno być kontynuowane do przekroczenia nadiru neutropenii (powrotu wartości prawidłowych po maksymalnym zmniejszeniu) lub uzyskania liczby neutrofilów > 1,0 G/l utrzymującej się przez ≥ 3 dni.⁶

Konsensus zespołu polskich ekspertów (zawarty w kwietniu 2009 r.) wskazuje na możliwość ograniczenia powikłań neutropenii, dzięki zastosowaniu czynników pobudzających granulopoezę, takich jak m.in. lenograstim. Został on wymieniony obok pegfilgrastimu oraz filgrastimu, bez wskazywania na którykolwiek z czynników, jako przeważający nad innymi, pod względem siły interwencji oraz bezpieczeństwa. Poparciem tej opinii są wyniki badań naukowych oraz doświadczenie kliniczne.¹⁰

Polska Unia Onkologiczna również rekomenduje stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (lenograstim, pegfilgrastim, filgrastim), jako formę profilaktyki I, II rzędu oraz w przypadku przedłużonej neutropenii uniemożliwiającej radioterapię wielkopolową.¹¹

Czynniki te, w razie wystąpienia neutropenii, skracają czas jej trwania, zmniejszają liczbę dni z gorączką oraz zapotrzebowanie na antybiotyki podawane drogą dożylną. Umożliwiają też realizację zaplanowanego leczenia onkologicznego, bez potrzeby zmniejszania dawki zaordynowanych leków. Polska Unia Onkologiczna nie rekomenduje stosowania czynników wzrostu kolonii granulocytów u chorych z neutropenią w przebiegu jednoczesnej radiochemioterapii, z uwagi na ryzyko wystąpienia małopłytkowości.¹¹

Zarówno polskie wytyczne, jak i eksperci (w przesłanych do Agencji opiniach), wskazują jako możliwe inne sposoby leczenia, zastosowanie pozostałych czynników wzrostu kolonii granulocytów, tj. pegfilgrastimu oraz filgrastimu.^{7,8,9}

Preparaty zawierające te substancje, mogą również stanowić punkt odniesienia w toku analizy oceny efektywności klinicznej (a w dalszym etapie, analizy ekonomicznej).⁶

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Granocyte 34® (lenograstim) to rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytowych (rHuG-CSF), produkowany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych. Lenograstim ma właściwości identyczne z endogennym ludzkim G-CSF. Należy on do cytokin, białek o małej

masie cząsteczkowej i dużej aktywności biologicznej, wpływających na wzrost, różnicowanie i czynność komórek. Lenograstim pobudza w szpiku kostnym namnażanie i dojrzewanie komórek prekursorowych linii granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) oraz przejście dojrzałych neutrofilów do krwi. W porównaniu z nieglikolizowanym rHuG-CSF wykazuje większą stabilność i aktywność *in vitro*.⁴

Dawkowanie preparatu Granocyte 34[®] (lenograstim), w przypadku pacjentów po przeszczepach szpiku kostnego, po chemioterapii przeciwnowotworowej oraz w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej po chemioterapii, zarejestrowaną dawką produktu jest 150 µg (19,2 MIU) na m² powierzchni ciała na dobę, co odpowiada 5 µg (0,64 MIU) na kilogram masy ciała na dobę. Należy zaznaczyć, że preparat Granocyte 34[®] (lenograstim), zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, stosuje się u chorych o powierzchni ciała do 1,8m².⁵

Zarejestrowane wskazania preparatu obejmują:

- zmniejszenie nasilenia oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów (z rozrostem nowotworowym niewywodzącym się ze szpiku) poddawanych terapii mioablacyjnej, a następnie przeszczepieniu szpiku kostnego, których zakwalifikowano do grupy chorych o zwiększonym ryzyku przedłużającej się, ciężkiej neutropenii,⁴
- skrócenie czasu trwania lub zmniejszenie nasilenia ciężkich neutropenii i towarzyszących im powikłań u chorych, u których w przebiegu leczenia cytostatycznego występowała neutropenia z gorączką, w tym także u chorych na ostrą białaczkę szpikową *de novo*,⁴
- mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej.⁴

Aktualnie produkt Granocyte 34[®] (lenograstim) jest finansowany ze środków publicznych: w ramach wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych, wydawanych za opłatą ryczałtową do wysokości ustalonego limitu we wskazaniu neutropenia w chorobach nowotworowych, oraz w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej (leczenie szpitalne).⁶

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczna została oceniona na podstawie danych, przedstawionych w Raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, sporządzonego przez analityków Agencji (Raport Nr: AOTM-OT-0259). Celem wykonania raportu było przedstawienie informacji na temat efektywności klinicznej preparatu Granocyte 34[®] (lenograstim), w porównaniu z opcjonalnymi sposobami leczenia, w terapii i profilaktyce neutropenii po leczeniu cytostatykami. Komparatorami, zastosowanymi w toku analizy, były inne rekombinowane ludzkie czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), placebo oraz brak leczenia.⁶

W toku analizy klinicznej wykazano znamienne wpływy stosowania preparatu lenograstymu u chorych leczonych z wykorzystaniem leków cytostatycznych. Możliwe jest skrócenie czasu trwania neutropenii, zmniejszenie nasilenia neutropenii oraz redukcję ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej. Stosowanie lenograstymu może również zwiększyć prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego. Nie wykazano wpływu leczenia na takie punkty końcowe, jak przeżycie wolne od choroby oraz przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń. Istnieją też przesłanki, iż stosowanie lenograstimu pozwala uniknąć stosowania terapii przeciwgrzybiczej. Nie wykazano wyższej skuteczności lenograstimu nad innymi preparatami G-CSF.

Na podstawie przeglądu systematycznego i meta-analizy, przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny można wyciągnąć wnioski, iż stosowanie lenograstimu, w porównaniu ze stosowaniem placebo lub brakiem leczenia, nie wpływa na wczesną śmiertelność, śmiertelność całkowitą, śmiertelność związaną z infekcjami podczas chemioterapii i w okresie obserwacji, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (wyniki nieistotne statystycznie).⁶

Z odnalezionych badań wynika, iż stosowanie lenograstimu, w porównaniu z brakiem leczenia lub stosowaniem placebo, ma znamienie statystyczny, korzystny wpływ na czas trwania neutropenii oraz szybkość wzrostu poziomu neutrofilii. Na podstawie wyniku meta-analizy można również wnioskować, iż stosowanie lenograstimu pozwala uniknąć infekcji, udokumentowanej mikrobiologicznie lub klinicznie (RR=0,84; [95%CI: 0,70; 0,999]). Uzyskany wynik płynie z analizy w podgrupach i jest on na granicy istotności statystycznej.⁶

Na podstawie porównania pośredniego, zrealizowanego metodą MTC i zaprezentowanego w przeglądzie systematycznym przedłożonym przez podmiot odpowiedzialny, można wnioskować, iż stosowanie lenograstimu jest skuteczniejsze od stosowania placebo lub braku interwencji, pod kątem redukcji ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (RR/RB=0,60; [95%CI: 0,42; 0,85]) oraz konieczności zastosowania terapii przeciwgrzybiczej (RR/RB=0,46; [95%CI: 0,24; 0,91]). Wykazano również wyższą skuteczność lenograstimu od pegfilgrastimu w redukcji ryzyka pojawienia się gorączki neutropenicznej (RR/RB=2,12; [95%CI:0,34; 3,66]).⁶

W jednym z cytowanych w przeglądzie systematycznym badań oceniano jako punkt końcowy stosowanie terapii przeciwgrzybiczej. Wykazano, iż stosowanie lenograstimu, w porównaniu z brakiem leczenia, pozwala uniknąć stosowania terapii przeciwgrzybiczej (RR=0,49 [95%CI: 0,26; 0,88]; NNT=5,93 [95%CI: 3,29; 32,64] w okresie obserwacji 36 miesięcy). Należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie to nie było wysokiej jakości i w związku z tym wartość wyniku można uznać za niepewną.¹²

Należy jednak mieć na względzie, iż realizacja samego przeglądu systematycznego może budzić zastrzeżenia, zaś sposób przeprowadzenia meta-analizy można poddać pod dyskusję. W przedstawionym przez podmiot odpowiedzialny przeglądzie systematycznym nie analizowano punktów końcowych istotnych dla praktyki klinicznej, takich jak czas hospitalizacji oraz czas terapii antybiotykami podawanymi pozajelitowo oraz trombocytopenii. Znamienna jest również wysoka heterogeniczność włączonych badań, pod kątem włączonej populacji oraz stosowanej interwencji (dawkowanie leku).⁶

Oprócz opracowań dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, należy odnieść się do innych opracowań wtórnych. Na podstawie meta-analizy badań (Cooper 2009), oceniających bezpośrednio lenograstim z brakiem leczenia, wykazano wyższą skuteczność leczenia aktywnego (RR=0,62; [95%CI:0,44; 0,88]).¹³

Eksperti kliniczni, w swoich opiniach, nie są zgodni w przedmiocie oceny efektywności preparatu Granocyte, nad innymi preparatami G-CSF. Podają oni, iż te preparaty są równocenne, lub wskazują na filgrastim jako najskuteczniejszy.^{7,8,9}

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, brak jest informacji na temat ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Granocyte 34® (lenograstim) łącznie z lekami przeciwnowotworowymi charakteryzującymi się kumulacyjną lub bezpośrednią mielotoksycznością wobec płytek krwi (np. nitrozomocznik, mitomycyna). Bezpieczeństwo stosowania preparatu Granocyte 34® lenograstim z lekami przeciwnowotworowymi o kumulacyjnym lub bezpośrednim działaniu mielotoksycznym na płytki nie zostało ustalone. Istnieją przesłanki, iż podanie Granocyte 34® (lenograstimu) może prowadzić do podwyższenia toksyczności tych leków.⁴

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, nie należy stosować tego produktu leczniczego w przypadku wyszczególnionych nowotworów wywodzących się ze szpiku (m.in. w ostrej białaczce szpikowej de novo u pacjentów w wieku poniżej 55 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wtórną ostrą białaczką szpikową i przewlekłą białaczką szpikową) oraz w stanach przednowotworowych szpiku.⁴

Wg WHO preparaty G-CSF mogą wywoływać lub zaostrzać przebieg śródmiąższowego zapalenia płuc (obserwowane w Japonii u niektórych pacjentów poddawanych chemioterapii i stosujących filgrastim lub lenograstim). Należy monitorować pacjentów, a w przypadku wystąpienia gorączki, duszności, kaszlu lub zmienionych wyników badania RTG przerwać podawanie leku.⁶

Podawanie czynnika wzrostu kolonii granulocytowych, wiąże się z rzadkim (u od 0,01 do 0,1% pacjentów) pojawianiem się zdarzeń niepożądanych dotyczących płuc (śródmiąższowego zapalenia płuc oraz zespołu zaburzeń oddechowych u dorosłych).⁴

Na podstawie analizy wyników badań klinicznych porównujących efekty stosowanie lenograstimu, mając za punkt odniesienia stosowanie placebo, można stwierdzić, iż jedynym zdarzeniem niepożądanym, występującym znamienne częściej w grupie stosującej lenograstim, był ból kostny. Metaanaliza wyników wspomnianych badań wskazuje na ponad czterokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego, w przypadku stosowania leczenia (RR=4,84; 95%CI: 2,60; 9,01). Dokonano również próby porównania lenograstimu z filgrastimem i z pegfilgrastimem. Nie odnaleziono wysokiej jakości badań *head to head* (porównującej dwie technologie medyczne bezpośrednio), więc oparto wnioskowanie na porównaniu pośrednim. Na podstawie tej analizy nie stwierdzono różnic w częstości pojawiania się bólu kostnego, w grupach stosujących różne sposoby leczenia. Objawy bólowe mają na ogół łagodny lub umiarkowany charakter, nie wymagają zaprzestania leczenia i mogą być leczone acetaminofenem. W długoterminowej terapii zespołu Kossmana (severe congenital neutropenia) obserwuje się również utratę masy kostnej z cechami osteopenii / osteoporozy.⁶

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, nie obserwowano objawów niepożądanych, wynikających z podwyższonej leukocytozy.⁴

Nie został dokładnie określony wpływ produktu lenograstim na częstość występowania oraz zaawansowanie ostrej i przewlekłej choroby *przeszczep przeciw gospodarzowi*. Nie jest też znane ryzyko związane z zastosowaniem preparatu w przypadku intensywnej chemioterapii.⁴

Lenograstim (podobnie jak filgrastim) został zakwalifikowany przez australijski TGA do grupy B3 wykazu leków stosowanych w ciąży: leki, które były przyjmowane tylko przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, bez zaobserwowania wzrostu ryzyka częstości zniekształceń lub innych bezpośrednich bądź pośrednich szkodliwych skutków dla płodu ludzkiego.⁶

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Granocyte 34® (lenograstim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii po leczeniu cytostatykami.

Efektywność kosztową oceniono m.in. na podstawie materiałów przedstawionych Agencji przez podmiot odpowiedzialny. W zaprezentowanej analizie, populację docelową stanowili pacjenci otrzymujący chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu nowotworu złośliwego. Analizę przeprowadzono w populacji ogólnej, a koszty oszacowano dodatkowo w czterech podgrupach pacjentów: dzieci z białaczkami, dorosłych z białaczkami, dzieci z guzami litymi lub chłoniakami, dorosłych z guzami litymi lub chłoniakami. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, przyjęto horyzont 30 dni dla kosztów i efektów, mający odpowiadać pojedynczemu epizodowi neutropenii. Dla porównania lenograstimu z filgrastimem zrealizowano analizę minimalizacji kosztów, zaś dla porównania lenograstimu z pegfilgrastimem analizę kosztów-użyteczności. W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch sposobów dawkowania lenograstimu, zgodnie z ChPL (w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta [19,2 mln j.m./m²/dobę]) oraz zgodnie z wynikami badań (w oparciu o masę ciała pacjenta (5 µg/kg m.c./dobę)).⁶

W toku analizy ekonomicznej uzyskano wyniki, iż w 30-dniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) terapia lenograstimem jest tańsza od terapii filgrastimem o ■■■, przy założeniu dawkowania lenograstimu 19,2 mln j.m. /m²/dobę. Natomiast przy dawkowaniu lenograstimu 5 µg/kg m.c./dobę, terapia lenograstimem jest droższa od terapii filgrastimem o ■■■. W przypadku dawkowania lenograstimu opartego o powierzchnię ciała pacjentów, terapia lenograstimem jest tańsza od terapii filgrastimem, natomiast w przypadku dawkowania opartego o masę ciała pacjentów leczenie filgrastimem jest tańsze.⁶

W 30-dniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) terapia Granocyte 34® jest tańsza od terapii pegfilgrastimem o ■■■ przy założeniu dawkowania Granocyte 19,2 mln j.m./m²/dobę, Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania pegfilgrastimu zamiast lenograstimu wynosi ok. 17,4 mln PLN. Należy zwrócić baczna uwagę na zbliżoną użyteczność stanów zdrowia, uzyskanych z użyciem ocenianych preparatów (lenograstim: 0,058287 QALY oraz pegfilgrastim: 0,058339 QALY).^{1,6}

Na podstawie zaprezentowanej analizy można wywnioskować, że stosowanie pegfilgrastimu zamiast lenograstimu w dawce 19,2mln j.m./m²/dobę, jest nieopłacalne. Natomiast przy założeniu dawkowania lenograstimu 5 µg/kg m.c./dobę, terapia lenograstimem jest droższa od terapii pegfilgrastimem o ■■■ oraz mniej skuteczna w analizowanym horyzoncie czasowym, a więc jest terapią zdominowaną. Analiza w podgrupach dla porównania lenograstimu z pegfilgrastimem wykazała, że niezależnie od przyjętego dawkowania stosowanie lenograstimu zamiast pegfilgrastimu u dorosłych z guzami litymi i chłoniakami jest opłacalne, natomiast w podgrupie dorosłych z białaczkami terapia lenograstimem jest terapią zdominowaną przez pegfilgrastim (Neulasta).⁶

Wykonano analizę deterministyczną oraz probabilistyczną. W analizie ekonomicznej uwzględniono efekty zdrowotne związane z interwencją: czas trwania neutropenii, odsetek pacjentów z gorączką neutropeniczną, czas trwania gorączki neutropenicznej oraz czas trwania hospitalizacji. Założeniami modelu było: podawanie lenograstimu oraz filgrastimu od

pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii (podczas hospitalizacji), ostatni dzień podawania lenograstimu oraz filgrastimu jest drugim dniem po ustąpieniu neutropenii, pegfilgrastim podawany jest jednorazowo pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii podczas hospitalizacji. Jeśli liczba dawek lenograstimu lub filgrastimu określona w modelu jest większa niż liczba dni hospitalizacji (dłuższy jest czas trwania neutropenii), koszty pozostałych dawek są naliczane na poziomie kosztu leków w lecznictwie otwartym. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne- koszty leków oraz koszty hospitalizacji (koszty hospitalizacji, chemioterapii i leczenia działań niepożądanych uznano za koszty wspólne, dla obydwu sposobów leczenia. Wykonano również analizę w podgrupach, uwzględniając różnice w przebiegu terapii (czas trwania neutropenii, FN i hospitalizacji) oraz jej finansowania pomiędzy pacjentami z różnymi typami nowotworów i w różnym wieku (inna liczba dawek leków przyjmowanych w lecznictwie otwartym i zamkniętym).⁶

Istotnymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są m.in. ograniczone dane dotyczące efektywności klinicznej, krótki horyzont czasowy oraz zignorowanie możliwego wpływu leczenia i wystąpienia neutropenii na dalszy przebieg chemioterapii, pominięcie hospitalizacji z powodu toksyczności chemioterapii lub infekcji, założenie, że pegfilgrastim stosowany jest wyłącznie w lecznictwie zamkniętym, przyjęcie odrębnego czasu podawania preparatu, w stosunku do bieżącej praktyki klinicznej oraz brak analizy danych na temat śmiertelności i przeżycia.⁶

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na budżet płatnika zrealizowano z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjentów. Szacowano wydatki na leki z grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów, ze szczególnym uwzględnieniem preparatu Granocyte 34[®] (lenograstim), stosowanego w profilaktyce i leczeniu neutropenii. Najistotniejszym ograniczeniem analizy finansowej, opartej w dużej mierze na opracowaniu przedłożonym przez podmiot odpowiedzialny (po uwzględnieniu zmian cen oraz stopnia refundacji poszczególnych leków) jest brak przedstawienia odrębnych scenariuszy (jak zmiana poziomu finansowania oraz zaprzestanie finansowania ze środków publicznych), poza kontynuacją refundacji preparatów G-CSF na dotychczasowym poziomie. Kolejnymi, jest założenie stałej liczby epizodów neutropenii w kolejnych latach (stała liczebność populacji korzystającej ze świadczenia), długi horyzont czasowy (zmniejszający precyzję oszacowania wyniku), uśrednienie dawki G-CSF, uwzględnienie jedynie kosztów preparatów G-CSF, niepewne dane wejściowe dotyczące sposobu i czasu podawania preparatów G-CSF.⁶

Ze względu na liczne ograniczenia analizy finansowej oraz zmiany w wykazie leków refundowanych (wprowadzenie finansowania biopodobnego produktu leczniczego Zarzio[®]), przytaczana analiza nie spełnia stawianych jej oczekiwań i nie umożliwia przedstawienia realnych kosztów zmiany finansowania produktu Granocyte.^{1,6}

Na podstawie danych dostarczonych przez Centralę Narodowego Funduszu Zdrowia, można prognozować spadek liczebności populacji korzystającej ze świadczenia Granocyte 34[®] (lenograstim) i spadek wydatków ze środków publicznych na te preparaty, przy jednoczesnym wzroście liczebności populacji korzystającej z innych preparatów G-CSF stosowanych w omawianym wskazaniu. Dalsze wydatki ze środków publicznych oraz odpłatność pacjenta będą uzależnione m.in. od ewentualnych zmian w sposobie refundacji, ceny detalicznej poszczególnych preparatów, i in.⁴

W okresie od 2007 do 2009 roku liczba pacjentów stosujących preparaty G-CSF systematycznie wzrastała (2007: 7580 pacjentów; 2008: 17.894 pacjentów; 2009: 21.414 pacjentów). Jednocześnie, spadał odsetek pacjentów stosujących Granocyte 34[®]

(lenograstim). Wyniósł około 36% w roku 2007, 29% w roku 2008 oraz 25% w roku 2009. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na preparaty Granocyte 34[®] (lenograstim) w latach 2007-2009 systematycznie wzrastały (2007: 8.274.000 PLN, 2008: 11.138.791 PLN, 2009: 12.906.243 PLN), przy jednoczesnym spadku udziału w wydatkach na preparaty G-CSF (2007: 85%, 2008: 14%, 2009: 12%).

Wskazanie poziomu akceptowalnego kosztu określonej technologii z uwzględnieniem wytycznych oceny technologii medycznych oraz poziomu zamożności w Polsce (3xPKB/QALY)

Na podstawie wszystkich zgromadzonych danych dotyczących efektywności kosztowej preparatu Granocyte 34[®] (lenograstim), tj. danych producenta, raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej przedstawionego przez Wydział Oceny Technologii Medycznych, opinii ekspertów klinicznych, krajowych rekomendacji oraz danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, nie jest możliwe dokładne i wiarygodne oszacowanie kosztów uzyskania efektów terapeutycznych, których użyteczność wyniosłaby 1 QALY, celem odniesienia się do progu opłacalności (trzykrotność PKB *per capita*/QALY).^{2,6,7,8,9,10,11}

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne, dotyczące stosowania preparatów G-CSF, wydane przez organizacje: europejską European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC, 2003, 2006), amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2010) oraz American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2006), Polską Unię Onkologii (PUO, 2009), francuski Prescrire (1995, 2006), hiszpańską Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia (ICO, 2004), niemieckie Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV, 2009), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ, 2009) oraz Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, 2008), portugalską Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH, 2008), brytyjskie: Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN, 2009), North Wales Cancer Network (NWCN, 2007) oraz Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG), a także włoską Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) – 2009. Odnaleziono też Stanowisko Zespołu Ekspertów (Polska, 2009), które nie zostało wydane przez żadne stowarzyszenie, bądź organizację. Rekomendacje pochodzą z 8 państw, 1 organizacji europejskiej oraz 13 instytucji. Jedno z zaleceń zostało wypracowane przez zespół niezależnych ekspertów.⁶

Polskie rekomendacje zalecają stosowanie w omawianym wskazaniu preparatów G-CSF, bez wskazywania na którykolwiek z nich jako wyróżniający się na tle innych skutecznością lub bezpieczeństwem. Amerykańskie wytyczne nie wspominają o preparatach lenograstimu, ze względu na ich niedostępność. Wszystkie pozostałe rekomendacje zalecają stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytarnych (m.in. lenograstimu), w przypadku ryzyka wystąpienia neutropenii w związku z leczeniem cytostatykami. Zalecenia dotyczą ryzyka wystąpienia neutropenii wynoszącego 20% lub więcej. Jedynie Great Manchester and Cheshire Cancer Network, Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia oraz Prescrire wskazują na wyższy próg, wynoszący 40%.⁶

Odnaleziono rekomendacje dotyczące finansowania preparatów G-CSF, wydane przez Haute autorité de santé (Francja), Lothian Joint Formulary (Szkocja), London New Drugs Group (Wielka Brytania), Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health and Ageing and

Medicare (Australia) oraz Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia). Pochodzą one z 3 państw i 5 instytucji.⁶

Rekomendacje dotyczące finansowania preparatów G-CSF we wskazaniu profilaktyki i leczenia neutropenii po leczeniu cytostatykami są pozytywne, bądź pozytywne z ograniczeniami dotyczącymi stanu klinicznego pacjentów i w szczególności przewidywanego czasu trwania leczenia. Wskazują one na porównywalną efektywność produktu Granocyte (lenograstim) oraz filgrastimu, przy czym ich stosowanie nie zawsze przyczynia się do oszczędności zasobów.^{1,6}

Pegfilgrastim (Neulasta) jest zalecany przez London New Drugs Group (2007) jedynie w przypadku przewidywania dłuższego, tj. od 7 do 10 dni, stosowania czynników G-CSF, gdyż wówczas jest to uzasadnione ekonomicznie). Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 1994, 2002) rekomenduje stosowanie lenograstimu (Granocyte®) w konkretnych wskazaniach: pacjenci z rakiem sutka otrzymujący chemoterapię adjuwantową w standardowej dawce oraz pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym Hodgkina leczeni I linią chemoterapii, u których we wcześniejszym cyklu wystąpił epizod FN lub przedłużona ciężka neutropenia (profilaktyka wtórna), gdy istnieją przesłanki do kontynuacji schematu oraz gdy spodziewana jest odpowiedź na chemoterapię przy zachowaniu terminowości, oraz pacjenci leczeni agresywną chemoterapią w celu osiągnięcia wyleczenia lub znaczącej remisji: chorzy z ALL, nowotworem pochodzenia zarodkowego, neuroblastomą, chłoniakiem niezziarnicznym (stadium agresywne i umiarkowane), HD po nawrocie, mięsakiem Ewinga, kostniakomięsakiem, mięsakiem prążkowanokomórkowym, dzieci z nowotworem centralnego układu nerwowego. W pozostałych przypadkach rekomendacje odnośnie finansowania lenograstim są bezwarunkowe.⁶

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 lutego 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-201/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – lenograstim (Granocyte 34®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami, uzupełnionego pismami Ministra Zdrowia - MZ-PLE-460-8365-346/GB/10 z dnia 9 listopada 2010 r. oraz 12 stycznia 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-368/GB/11. Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 3/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Granocyte 34” (lenograstim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Granocyte 34 (lenograstim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”
2. Materiały Producenta
3. Marti F.M., Cullen M.H., Roila F. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009, 20 (Supplement 4): 166–169
4. Dane DGL NFZ
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
6. Raport AOTM-OT-0259
7. Stanowisko eksperckie, prof. [REDACTED]
8. Stanowisko eksperckie, prof. [REDACTED]
9. Stanowisko eksperckie, prof. [REDACTED]
10. rekomendacja kliniczna zespołu ekspertów 2009
11. rekomendacja kliniczna PUO 2009
12. Patte C et al. Granulocyte colony-stimulating factor in inducing treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2002; 20:441-8.
13. Cooper KL et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis: systematic review and mixed method treatment comparison. *Health Economics and Decision Science Discussion Paper Series* 2007. 9
14. Kuderer N M et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2007.