



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 4/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania
świadczenia gwarantowanego „Neulasta (pegfilgrastim)
we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości
występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych
chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadny dotychczasowy sposób finansowania świadczenia „Neulasta (pegfilgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”.

Uzasadnienie stanowiska

Rada uważa, że wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytowych powinny być dostępne chorym ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej. Preparaty te różnią się nieco efektywnością w zakresie różnych parametrów klinicznych. Różnorodność dostępnych produktów leczniczych w tym zakresie daje możliwość wyboru terapii stosownie do potrzeb konkretnego pacjenta

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Pegfilgrastym (Neulasta®) w skróceniu czasu trwania neutropenii i zmniejszeniu częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, styczeń 2011”, nr AOTM-OT-0260.

Problem zdrowotny

Obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych – neutrofilii we krwi (ANC) do wartości poniżej $1,5 \times 10^9/l$ określa się terminem neutropenia. Neutropenia u chorych na nowotwory powstaje najczęściej wskutek mielotoksycznego oddziaływania chemioterapii (60–80%) i radioterapii na układ krwiotwórczy, ale może być również spowodowana naciekaniem szpiku kostnego (nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego oraz niektóre guzy lite) oraz zakażeniami. ¹



Gorączka neutropeniczna (FN) oznacza sytuację, gdy temperatura w jamie ustnej pacjenta w pojedynczym pomiarze wynosi 38,3°C bądź więcej lub przez ponad 60 minut utrzymuje wartość przynajmniej 38°C, a liczba neutrofilów 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 $0,5 \times 10^9/l$.¹

Częstość i nasilenie neutropenii oraz wystąpienie FN zależą od wielu czynników, ale przede wszystkim są związane ze stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym, jego natężeniem, wystąpieniem FN w poprzednich cyklach terapii; zależą też od samego nowotworu, jego zaawansowania oraz ogólnego stanu biologicznego pacjenta.¹

Neutropenia wywołana leczeniem przeciwnowotworowym związana jest z podwyższonym ryzykiem infekcji oraz zgonu pacjenta a także może wpływać na modyfikację leczenia chemioterapeutycznego, w tym obniżenie lub opuszczanie dawek chemioterapeutyku.^{1,2}

Obecna standardowa terapia

W celu przyspieszenia regeneracji populacji neutrofilów stosuje się czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor). Postępowanie takie obejmuje profilaktykę pierwotną, wtórną oraz inne określone sytuacje kliniczne.¹

Profilaktyka pierwotna obejmuje zastosowanie G-CSF bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii, ale przed wystąpieniem FN i nie jest stosowana rutynowo.¹

Profilaktyka wtórna polega na zastosowaniu G-CSF u chorych, u których po pierwszym cyklu chemioterapii wystąpiła neutropenia z gorączką, a jej ponowne pojawienie się może wymagać zmniejszenia intensywności leczenia, pogorszyć jego wynik i jakość życia chorego.¹

Zastosowanie G-CSF można rozważyć w sytuacji przedłużonej neutropenii, która uniemożliwia radioterapię wielkopolewą.¹

Na rynku dostępne są 3 formy rekombinowanego ludzkiego G-CSF (rHuG-CSF): filgrastim (Neupogen® i lek biopodobny Zarzio®), lenograstim – Granocyte 34® (forma glikozylowana) i pegfilgrastim – Neulasta® (forma pegylowana, długotrwała).

Proponowana terapia

Pegfilgrastim jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (masa cząsteczkowa 20 kDa). Ma dłuższy niż filgrastim okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Wykazano, że pegfilgrastim i filgrastim charakteryzują się identycznym sposobem działania – w ciągu 24 godzin od podania powodują znaczące zwiększenie w krwi obwodowej liczby granulocytów obojętnochłonnych, które wykazują prawidłową lub wzmożoną aktywność, oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów lub limfocytów.³

Pegfilgrastim zarejestrowany jest do stosowania w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). Oceniany wniosek był zbieżny ze wskazaniem rejestracyjnym.^{3,4}

Pegfilgrastim stosuje się w postaci jednej dawki – 6 mg, we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu, około 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej.³

Neulasta® jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT porównujących pegfilgrastim do filgrastimu oraz placebo. Do analizy włączono również badania porównujące lenograstim do placebo, ale ze względu na wysoką heterogeniczność nie przeprowadzono porównania pośredniego z pegfilgrastimem. Włączone badania RCT charakteryzowały się zróżnicowaną wiarygodnością, liczebnością próby oraz schematem dawkowania pegfilgrastimu. Do analizy włączono również doniesienia wtórne oraz badania obserwacyjne.

W porównaniu do placebo, stosowanie profilaktyczne pegfilgrastimu statystycznie istotnie obniżało ryzyko m.in. wystąpienia FN, konieczności hospitalizacji z powodu FN, konieczności stosowania dożylnego antybiotyków, a także obserwowano redukcję częstości występowania opóźnień w podawaniu dawek chemioterapii z jakiegokolwiek powodu, opóźnień podawania dawek i zmniejszania dawek, jak również opóźnień lub zmniejszania dawek z powodu neutropenii.^{4,5}

Porównania pegfilgrastimu do filgrastimu zaprojektowano jako badania typu „non-inferiority”, o różnicowanej liczebności i wiarygodności.⁴

Doniesienia wtórne sugerują porównywalną lub nieco lepszą od filgrastimu efektywność kliniczną pegfilgrastimu w profilaktyce FN, zwłaszcza w późniejszych cyklach chemioterapii.⁴ Doniesienia z badań obserwacyjnych wskazują na nieco wyższą efektywność kliniczną pegfilgrastimu w porównaniu do filgrastimu i lenograstimu w zakresie redukcji ryzyka rozwoju FN oraz ryzyka zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych ze względu na wystąpienie neutropenii. Nie obserwowano natomiast istotnej różnicy między preparatami G-CSF w odniesieniu do konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu FN oraz konieczności zastosowania dożylnego antybiotykoterapii w wyniku FN.⁴

W populacji pediatrycznej nie obserwowano istotnej różnicy w efektywności klinicznej pegfilgrastimu w porównaniu do filgrastimu.⁴

Zestawienie badań oceniających efektywność kliniczną pegfilgrastimu i lenograstimu miało ograniczoną wiarygodność i nie pozwala wnioskować o przewadze jednego z analizowanych preparatów G-CSF.⁴

Preparaty G-CSF mogą obniżyć ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn, ryzyko zgonu z powodu wystąpienia infekcji związanych z neutropenią oraz ryzyko wystąpienia FN.⁶

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, stosowanie pegfilgrastimu wiąże się z bardzo częstym lub częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: ból kości, powiększenie śledziona, ból w miejscu wstrzyknięcia, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, bóle głowy, stawów, mięśni, pleców, kończyn i szyi. Po podaniu pegfilgrastimu obserwowano poważne objawy nadwrażliwości, w tym: wstrząs anafilaktyczny, wysypkę na skórze, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność, spadek ciśnienia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, rumień i uderzenia gorąca występujące w początkowej lub późniejszej fazie leczenia.³ Również FDA zwraca uwagę na ryzyko poważnych objawów nadwrażliwości po podaniu pegfilgrastimu.⁷

Badania RCT, obserwacyjne oraz doniesienia wtórne wskazują, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem pegfilgrastimu są bóle kostne. Podobne obserwacje dotyczą również innych preparatów G-CSF.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, w postaci analizy użyteczności kosztowej stosowania pegfilgrastimu w porównaniu do filgrastimu i lenograstimu, oparta była na kontrowersyjnych założeniach dotyczących efektywności klinicznej analizowanych interwencji w profilaktyce pierwotnej i wtórnej FN. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnim. Zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej, schemat leczenia z zastosowaniem pegfilgrastimu był dominujący (był tańszy i skuteczniejszy) w porównaniu do filgrastimu lub lenograstimu. Analiza wrażliwości wskazywała na stabilność wyniku analizy podstawowej.⁴

Przedstawiona analiza wpływu na budżet wykazała, że zaprzestanie finansowania ze środków publicznych preparatu Neulasta® zmniejszyłoby wydatki płatnika publicznego o ok. 15,6 mln złotych lub zwiększyło o ok. 6,8 mln złotych rocznie w kolejnych trzech latach, w zależności od przyjętego schematu dawkowania filgrastimu i lenograstimu (praktyka kliniczna – podawanie średnio przez 7 dni vs badania kliniczne – podawanie średnio przez 11 dni).⁴ Z kolei wyniki analizy farmakoekonomicznej dostarczonej przez producenta Granocyte 34® (lenograstim) sugerują, że w porównaniu do pegfilgrastimu, stosowanie lenograstimu było o ok. ■ zł tańsze lub było zdominowane (było droższe i mniej skuteczne), w zależności od przyjętego schematu dawkowania lenograstimu.

SMC, CEDAC i PBAC rekomendują finansowanie pegfilgrastimu ze środków publicznych w wybranych przypadkach, natomiast HAS rekomenduje finansowanie bezwarunkowe.^{8, 9, 10, 11}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa, że z uwagi na dużą rozbieżność oszacowań prognozowanych wydatków płatnika publicznego należy uważnie obserwować poziom wydatków NFZ na finansowanie pegfilgrastimu.

Rada opowiada się za wspólnym limitem finansowania wszystkich leków z grupy G-CSF, uwzględniającym średnią dawkę podawaną w jednym cyklu chemioterapii.

Piśmiennictwo:

1. Kiełbiński i wsp. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk, 2009.
2. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte–colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy–induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2433–2453.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, Heim W, Swan F, Patel R, Dreiling L, Mo M, Malik I: A randomized, placebocontrolled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9(2):95-101.
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colonystimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21):3158-3167.

7. FDA. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyRelatedDrugLabelingChanges/ucm117757.ht>
8. SMC Pegfilgrastim (Neulasta®) Amgen Ltd (No. 67/03) 13 October, 2003
9. CEDAC CDR Pegfilgrastim (Neulasta®) 27 October 2004
10. HAS Neulasta® 3 września 2008
11. PBAC 2003-2009 Highly Specialised Drugs Program. pegfilgrastim (Neulasta)