



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Filgrastym (Neupogen[®]) we wskazaniu:
skrócenie czasu trwania neutropenii oraz
zmniejszenie częstości występowania gorączki
neutropenicznej u osób poddawanych
chemioterapii cytotoksycznej z powodu
nowotworów**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0258

Warszawa, styczeń 2011

INMB-ang. *Incremental Net Monetary Benefit*; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto

ITT-ang. *Intention-to-Treat*;

LEN – lenograstym Granocyte®

NCCN-ang. *National Comprehensive Cancer Network*; Ogólnonarodowa Sieć Informacji o Nowotworach

NHL-ang. *Non-Hodgkin's Lymphoma*; Chłoniak nieziarniczy

NICE-ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NNH-ang. *Number Needed to Harm*;

NNT-ang. *Number Needed to Treat*;

PBAC-ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych

PBPC-ang. *Peripheral Blood Progenitor Cells*; Komórki progenitorowe krwi obwodowej

PEGF-pegfilgrastym Neulasta®

RCT-ang. *Randomized Clinical Trial*; Randomizowane badanie kliniczne

RDI-ang. *Relative dose intensity*; Względna intensywność dawki

RR, RRR-ang. *Relative Risk*, Ryzyko względne;

SD-ang. *Standard Deviation*; Odchylenie standardowe

SE-ang. *Standard Error*; Błąd standardowy

s.c.-ang. *Subcutaneous*; Podskórnice

QALY-ang. *Quality-Adjusted Life Years*; Lata życia skorygowane jakością, lata życia w pełnym zdrowiu

QALYG-ang. *Quality-Adjusted Life Years Gained*; Zyskane lata życia skorygowane jakością, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu

WMD-ang. *Weighted Mean Difference*; Średnia ważona różnica

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	9
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	10
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2.	Komparatory	16
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	16
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	16
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	17
3.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
3.1.	Rekomendacje kliniczne	18
3.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
4.	Finansowanie ze środków publicznych	23
4.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
4.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	23
5.	Wskazanie dowodów naukowych	25
5.1.	Analiza kliniczna	25
5.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	26
5.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	34
5.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	35
5.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	35
5.1.3.1.1.	Informacje z raportu	35
5.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje	45
5.1.3.2.	Bezpieczeństwo	47
5.1.3.2.1.	Informacje z raportu	47
5.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje	50
5.2.	Analiza ekonomiczna	51
5.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	53
5.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	53
5.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	55
5.2.3.1.	Informacje z raportu	55
5.2.3.2.	Inne odnalezione informacje	57
5.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	59
5.3.1.	Metodologia oceny	59
5.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	62
5.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	64
5.3.3.1.	Informacje z raportu	64
5.3.3.2.	Informacje z innych źródeł	68
5.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	68
6.	Podsumowanie	71

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	71
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	71
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	71
7. Piśmiennictwo	75
8. Załączniki	77

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego:

09-12-08; MZ-PLE-460-8365-129/GB/09
(pismo z dnia 24.11.2009)

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

11.01.31 termin wskazany pismem [REDACTED] z dnia 9.11.2010 znak: MZ-PLE-460-8365-346/GB/10

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego): *filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.*

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2) wymienionego w punkcie 14) czyli leki.

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Filgrastym (Neupogen®) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów AOTM-OT-0258

W piśmie z dnia 24.11.2009 MZ-PLE-460-8365-129/GB/09 nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia złożył zlecenie, ani nie wskazano, iż jest to zlecenie z urzędu.

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Brak informacji.

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy.

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy.

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy.

Wnioskowana technologia medyczna:

filgrastym (Neupogen®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej (wskazanie zawarte w piśmie z dnia 24 listopada 2009r. znak: MZ-PLE-460-8365-129/GB/09)

Wnioskodawca (pierwotny):

Brak informacji.

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Amgen Europe B.V.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Komparatory dostępne na terenie Rzeczypospolitej Polskiej mające zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Technologie lekowe, mające swoje zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu

	Substancja	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
G-CSF	filgrastym	Neupogen	Amgen Europe B.V.	Amgen Europe B.V.
		Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	Merckle Biotec GmbH
		Filgrastim ratiopharm	Ratiopharm GmbH	Merckle Biotec GmbH
		Tevagrastim	Teva Generics GmbH	Teva Pharma B.V.
		Biograstim	CT Arzneimittel GmbH	Merckle Biotec GmbH
		Filgrastim Hexal	Hexal AG	Sandoz GmbH
		Zarzio	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH
	Nivestim	Hospira UK Limited	Hospira Zagreb d.o.o	
lenograstym	Granocyte 34	Chugai sanofi-aventis	Sanofi Winthrop Industrie	

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **filgrastym (Neupogen) – we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej** na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pismem z dnia 12 stycznia 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-368/GB/11 [REDAKTOR] zwrócił się z uprzejmą prośbą o „odniesienie się w stanowiskach Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacjach Prezesa do kwestii zasadności tworzenia wspólnego limitu refundacji dla wymienionych leków oraz zasad tworzenia tego limitu (w oparciu o koszt DDD lub o koszt terapii w jednym cyklu leczenia, z uwzględnieniem średniego czasu leczenia poszczególnymi produktami”.

Źródło: Załącznik AW – 1

2.1. Problem zdrowotny

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) we krwi do wartości $< 1,6 \times 10^9/L$. 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%.

Czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii i jej powikłań są związane z:

- nowotworem — zaawansowanie, zajęcie szpiku kostnego, podwyższone stężenie LDH (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 (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.

Neutropenia może prowadzić do odraczania kolejnych podań leków lub redukcji dawek, a w efekcie do zmniejszenia skuteczności chemioterapii. Ponadto jest przyczyną częstych i trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i/lub grzybiczych, może prowadzić też do dysfunkcji wielonarządowej, posocznicy z hipotonią lub wstrząsu septycznego. Neutropenia stopnia 3 ($0,5 - 0,9 \times 10^9/L$) lub 4 (agranulocytoza; $< 0,5 \times 10^9/L$) wg WHO z infekcją i gorączką $> 38,2 \text{ }^\circ\text{C}$ (FN - *febrile neutropenia* – gorączka neutropeniczna) stanowi stan zagrożenia życia u chorych podczas leczenia cytostatycznego. Częstość występowania gorączki neutropenicznej wzrasta wraz z nasileniem i czasem trwania neutropenii. Zakażenia w przebiegu neutropenii wymagają stosowania intensywnego leczenia – głównie przeciwbakteryjnego, przeciwwgrzybicznego oraz wielokrotnie są przyczyną hospitalizacji, a śmiertelność z nimi związana wynosi 5–30%.

Powikłania te mogą być ograniczone poprzez stosowanie czynników pobudzających granulopoezę, w tym **G-CSF (czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych: lenograstym, pegfilgrastym i lenograstym)** lub GM-CSF. Zastosowanie G-CSF może obejmować: **profilaktykę pierwotną** (stosowanie G-CSF bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii, przed wystąpieniem FN), **profilaktykę wtórną** (

zastosowanie G-CSF u chorych, u których po pierwszym cyklu chemioterapii wystąpiła FN) lub **leczenie interwencyjne** neutropenii i FN.

Zastosowanie G-CSF	Wytyczne kliniczne
Profilaktyka pierwotna	<ul style="list-style-type: none">•nie stosowana rutynowo, uzasadniona, gdy w wyniku stosowanej chemioterapii prawdopodobieństwo wystąpienia FN \geq 20% lub gdy wynosi 10–20% i dodatkowo istnieją czynniki ryzyka•decyzja podejmowana z uwzględnieniem choroby, schematu chemioterapii (wysokiej dawki, intensywnej dawki, standardowa), indywidualnych czynników ryzyka pacjenta oraz celu terapii (lecnicza lub paliatywna)^b
Profilaktyka wtórna	Zalecana u pacjentów z neutropenią / FN we wcześniejszym cyklu chemioterapii (przy braku profilaktyki pierwotnej), u których zmniejszenie dawki chemioterapii może wpłynąć na przeżycie, wynik leczenia i jakość życia pacjenta. ^c
Leczenie interwencyjne	ograniczone do pacjentów z gorączką neutropeniczną (FN) i objawami poważnej infekcji

^b NCCN 2010; ^c ASCO 2006; EORTEC 2006;

Czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych podaje się po upływie 24–72 godzin od zastosowania chemioterapii, a leczenie powinno być kontynuowane do przekroczenia nadiru neutropenii lub uzyskania liczby neutrofilów $> 1,0$ G/l utrzymującej się przez ≥ 3 dni.

Źródło: Załącznik AW 2 - 4

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Główne konsekwencje występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej u pacjentów onkologicznych obejmują:

- opóźnienie/redukcja dawki chemioterapii, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia przeciwnowotworowego,
- powikłania infekcyjne (bakteryjne i grzybicze) wiążące się z:
 - koniecznością dożylnego podawania antybiotyków,
 - koniecznością hospitalizacji,
 - ryzykiem zgonu.

Wydłużenie czasu trwania neutropenii i prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia przedstawia się następująco: do 7 dni – około 23% chorych, po 14 dniach – około 40% chorych, po 21 dniach – około 60% chorych, po 5-6 tygodniach – niemal 100% chorych. Śmiertelność z powodu zakażeń w przebiegu neutropenii mieści się w granicach 5–30%. Wytyczne 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. Wystąpienie neutropenii przekłada się na wysokie koszty leczenia, natomiast nasilona lub długotrwała neutropenia prowadzi do pogorszenia jakości życia chorych.

Źródło: Załącznik AW 5-6

Wg opinii

następstwami przedmiotowej choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. „Wszystkie wymienione okoliczności mogą wystąpić w przypadku powikłań gorączkowych neutropenii po zastosowanej chemioterapii”.

Źródło: Załącznik AW - 7

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

„**Czynnik stymulujący wzrost linii granulocytów (G-CSF)** jest cytokiną, która poprzez wiązanie z receptorami błonowymi komórek linii granulocytów obojętnochłonnych (i w mniejszym stopniu monocytów i

komórek prekursorowych) pobudza proliferację, różnicowanie oraz dojrzewanie komórek macierzystych krwi.” Powoduje uwolnienie komórek CFU-GM oraz CFU-S ze szpiku kostnego do krwi obwodowej, a następnie „wpływa na proliferację i różnicowanie komórek macierzystych i progenitorowych w kierunku neutrofilów oraz wzrost aktywności neutrofilów (cytotoksyczność, fagocytoza).”

Na rynku dostępne są **3 formy rekombinowanego ludzkiego G-CSF (rhG-CSF): filgrastym, lenograstym** (forma glikozylowana) i **pegfilgrastym** (forma pegylowana, długotrwała).

Zastosowanie rhG-CSF u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej może obejmować:

- **profilaktykę pierwotną** - stosowanie G-CSF bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii, przed wystąpieniem gorączki neutropenicznej (FN);
- **profilaktykę wtórną** - zastosowanie G-CSF u chorych, u których po pierwszym cyklu chemioterapii wystąpiła FN (przy braku profilaktyki pierwotnej);
- **leczenie interwencyjne** – w przypadku wystąpienia neutropenii z gorączką.

Czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych podaje się po upływie 24–72 godzin od zastosowania chemioterapii, a leczenie powinno być kontynuowane do przekroczenia nadiru neutropenii lub uzyskania liczby neutrofilów > 1,0 G/l utrzymującej się przez ≥ 3 dni.

Źródło: Załącznik 2-4

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskiem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zastosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym, tj. choroby nowotworowe. Niniejsza technologia ratuje życie i prowadzi do pełnego wyzdrowienia, ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia, zapobiega przedwczesnemu zgonowi i poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Wszystkie wymienione korzyści można wziąć pod uwagę z powodu zmniejszenia ryzyka powikłań gorączki występującej w neutropenii po chemioterapii.

Źródło: Załącznik AW - 7

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Neulasta®:

- substancja chemiczna: pegfilgrastym,
- przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku z lub bez opakowania typu blister, w ampułko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły, w półautomatycznym wstrzykiwaczu – SureClick).
- zarejestrowana dawka: 6 mg,
- droga podania: podskórnie,
- kod ATC: L03AA13 (grupa farmakoterapeutyczna: cytokiny; czynniki stymulujące tworzenie kolonii).

Właściwości farmakodynamiczne:

G-CSF jest glikoproteiną regulującą procesy wytwarzania i uwalniania granulocytów obojętnochłonnych ze szpiku kostnego. Pegfilgrastym jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (masa cząsteczkowa 20 kDa). Ma dłuższy niż filgrastym okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Wykazano, że pegfilgrastym i filgrastym charakteryzują się identycznym sposobem działania – powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania, które wykazują prawidłową lub wzmożoną aktywność oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów i (lub) limfocytów. W warunkach *in vitro* wykazano, że G-CSF stymuluje ludzkie komórki śródbłonkowe (podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu) oraz może stymulować wzrost komórek szpikowych, w tym komórek nowotworowych, a także komórek nie pochodzących ze szpiku kostnego.

Właściwości farmakokinetyczne:

Po podskórnym podaniu jednej dawki pegfilgrastymu, maksymalne stężenie produktu w osoczu występuje po 16–120 godzinach i utrzymuje się przez cały czas trwania neutropenii związanej z chemioterapią

mielosupresyjną. Eliminacja pegfilgrastymu, w odniesieniu do dawki, ma przebieg nieliniowy; klirens osoczowy pegfilgrastymu maleje w miarę zwiększania dawki produktu. Uważa się, że główną drogą eliminacji pegfilgrastymu jest klirens granulocytów obojętnochłonnych; proces ten ulega wysyceniu w przypadku stosowania wyższych dawek produktu. Zgodnie z mechanizmem autoregulacji klirensu, stężenie pegfilgrastymu w surowicy szybko obniża się z początkiem odnowy liczby granulocytów obojętnochłonnych

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Źródło: Załącznik AW - 8

Granocyte 34®

- substancja chemiczna: lenograstym
- postać farmaceutyczna: proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych
- zarejestrowane dawki: 33,6 MIU (co odpowiada 263 µg)
- kod ATC: L03AA10 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące)
- opakowanie: fiolka szklana zamknięta korkiem zawierająca proszek (33,6 MIU (263 µg)) + 1ml rozpuszczalnika w szklanej ampułkostrzykawce + 2 igły lub fiolka szklana zamknięta korkiem zawierająca proszek (33,6 MIU (263 µg)) + 1ml rozpuszczalnika w ampułce szklanej przeznaczonego do rozpuszczenia i podania

Właściwości farmakologiczne:

„Granocyte 34® zawiera lenograstym – rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytowych (rHuG-CSF). Ma on właściwości identyczne z endogennym ludzkim G-CSF. W porównaniu z nieglikozyzowanym rHuG-CSF wykazuje większą stabilność i aktywność *in vitro*. Kliniczne znaczenie glikozyzacji nie zostało dotychczas ustalone.”

„Lenograstym należy do cytokin, białek o małej masie cząsteczkowej i dużej aktywności biologicznej wpływających na wzrost, różnicowanie i czynność komórek. Lenograstym pobudza w szpiku kostnym namnażanie i dojrzewanie komórek prekursorowych linii granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) oraz przejście dojrzałych neutrofilów do krwi. Ich liczba we krwi obwodowej wyraźnie się zwiększa w ciągu 24 godzin od podania leku.”

Przeciwwskazania:

Preparatu Granocyte 34® nie należy stosować przy stwierdzonej nadwrażliwości na składniki produktu. Lenograstymu **nie należy stosować w celu zwiększenia dawek cytostatyków ponad ustalone dawki oraz w celu zmiany schematu ich dawkowania**, ponieważ może spowodować zmniejszenie mielotoksyczności, ale nie ogólnej toksyczności cytostatyków. Po zastosowaniu produktu Granocyte 34®, inne działania niepożądane, niezwiązane z uszkodzeniem szpiku, stanowią czynniki ograniczające możliwość intensyfikacji chemioterapii.

Lenograstymu nie należy stosować jednocześnie z chemioterapią przeciwnowotworową.

Lenograstymu **nie należy stosować** u pacjentów:

- z **rozrostem nowotworowym wywodzącym się ze szpiku, innym niż ostra białaczka szpikowa *de novo***
- z ostrą białaczką szpikową *de novo* u pacjentów w wieku poniżej 55 lat i (lub)
- u pacjentów z ostrą białaczką *de novo*, z dobrym wynikiem badania cytogenetycznego, tzn. t(8;21), t(15;17) i inv (16).”

Źródło: Załącznik AW - 9

Zarzio®

- substancja chemiczna: filgrastym
- postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce
- zarejestrowane dawki: 30 mln j. (60 mln j./ml), 48 mln j. (96 mln j./ml)
- kod ATC: L03AA02 (grupa farmakoterapeutyczna: czynniki wzrostu kolonii komórkowych)
- opakowanie: Ampułka-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Właściwości farmakologiczne:

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Zarzio® zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim zwiększeniu liczby monocytów.

W zalecanych zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów jest zależne od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni.

Zalecane dawkowanie:

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg m.c./dobę (**5 µg/kg m.c./dobę**). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilów nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg m.c./dobę (10 µg/kg m.c./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

Dostosowanie dawki: Po ustąpieniu nadiru neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów według następującego schematu:

ANC > 1,0 x 10⁹ /l przez 3 kolejne dni - zmniejszyć do 0,5 mln j./kg m.c./dobę (5 µg/kg m.c./dobę);

Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10⁹ /l przez następne 3 dni z rzędu - przerwać podawanie filgrastymu;

Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć, zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Źródło: Załącznik AW - 10

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wg danych DGL NFZ

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

W związku z zaobserwowanymi rozbieżnościami pomiędzy danymi uzyskanymi z NFZ a analizą podmiotu odpowiedzialnego (raport dla substancji czynnej Neupogen) wysłano pismo do NFZ z prośbą o ponowną weryfikację danych (pismo nr AOTM/165/OT/0760/1/11/MD z dnia 11.01.2011r.). Do dnia 24.01.2011 nie uzyskano pisemnej odpowiedzi. Ponieważ w/w rozbieżności dotyczyły stosowania filgrastymu w poniższym raporcie nie uwzględniono tych danych.

Źródło: Załącznik AW - 11



Wszystkie choroby nowotworowe, w których istnieją wskazania do stosowania chemioterapii o średniej lub dużej intensywności, tj. takiej chemioterapii, która wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań gorączkowych neutropenii 20% lub więcej lub jeżeli chory jest obciążony czynnikami zwiększonego ryzyka gorączki w neutropenii (profilaktyka pierwotna), a także w przypadku wystąpienia takich powikłań po rozpoczęciu chemioterapii (profilaktyka wtórna). Nie dysponuję rzeczywistymi danymi liczbowymi i byłyby one trudne do pozyskania. **W przypadku nowotworów limfoidalnych**, w których leczenie systemowe jest zasadniczą metodą leczenia, która często prowadzi do wyleczenia, spośród ok. 6 000 nowych chorych rocznie, chorych spełniających ww. kryteria byłoby, szacunkowo, **1 500 – 2 000**.

Źródło: Załącznik AW - 7

Populacja pacjentów zgodnie z analizą wnioskodawcy (Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów stosujących G-CSF w warunkach polskich w latach 2008-2009; analiza BIA):

I	II	III		IV		V		VI		VII	
		III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII
I	II	III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII
	II	III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII
	II	III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII
I	II	III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII
	II	III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII
	II	III	III	IV	IV	V	V	VI	VI	VII	VII

Źródło: Załącznik AW - 12

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Neupogen®

- substancja chemiczna: filgrastym,
- postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań w fiolce/ampułkostrzykawce,
- zarejestrowane dawki: 300µg/ml, 600µg/ml, 960µg/ml,
- kod ATC: L03AA02 (grupa farmakoterapeutyczna: czynniki wzrostu kolonii komórkowych).

Właściwości farmakologiczne:

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Neupogen® zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym; rekombinowany metionylowany G-CSF) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku wartości początkowych. Neutrofile wytwarzane w

odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy.

Zalecane dawkowanie:

Pacjentom po chemioterapii cytotoksycznej neupogen w postaci wstrzyknięć podskórnych lub infuzji dożylniej stosuje się codziennie w dawce **5 µg na kilogram masy ciała na dobę**. Leczenie kontnuuje się aż do przeminięcia nadiru granulocytów obojętnochłonnych i powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. W przypadku guzów litych, chłoniaków oraz białaczki limfatycznej spodziewany czas leczenia może wynosić do 14 dni, natomiast po leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym w przebiegu ostrej białaczki szpikowej czas leczenia może być znacznie dłuższy (do 38dni), w zależności od rodzaju, dawki i schematu zastosowanej chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu i przeszczepieniu szpiku kostnego zalecana dawka to **10 µg na kilogram masy ciała na dobę** w infuzji dożylniej lub podskórnej.

Pierwszej dawki preparatu Neupogen® nie należy podawać przed upływem 24 godz. od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej oraz w ciągu 24 godz. od przeszczepienia szpiku kostnego. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki.

Przeciwwskazania:

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Neupogen® jest stwierdzona nadwrażliwość na lek lub którykolwiek ze składników preparatu. Nie należy podawać preparatu Neupogen® w celu podwyższania dawek cytostatyków powyżej ustalonego schematu dawkowania.

Nie należy stosować preparatu Neupogen u chorych na ciężką wrodzoną neutropenię (zespół Kostmana) z występującymi zmianami cytogenetycznymi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Leukocytoza - ze względu na możliwe zagrożenia związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia preparatem Neupogen® należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek.

Zagrożenia związane z chemioterapią w zwiększonych dawkach - W przypadki stosowania chemioterapii w wysokich dawkach należy zachować szczególną ostrożność, gdyż efekt terapeutyczny takiego leczenia jest niepewny, natomiast zwiększenie dawek cytostatyków może prowadzić do nasilenia ich toksycznego wpływu na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (należy przeczytać informacje dotyczące stosowania poszczególnych leków cytostatycznych). Stosowanie samego preparatu Neupogen nie zapobiega wystąpieniu małopłytkowości i niedokrwistości związanych z leczeniem mielosupresyjnym.

Źródło: Załącznik AW - 13

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Dnia 26.10.2005 preparat Neupogen® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (pozwolenia nr: 11878 – Neupogen® 300µg/ml, 11977 – Neupogen® 600µg/ml, 11876 – Neupogen® 960µg/ml).

Źródło: Załącznik AW - 13

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Neupogen® wskazany jest w celu :

- skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych),
- skrócenia czasu trwania neutropenii pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii,
- mobilizacji komórek progenitorowych do krwi obwodowej,
- zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenia częstości występowania i czasu trwania powikłań infekcyjnych u pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią ($ANC < 0,5 \cdot 10^9/l$), u których w wywiadzie stwierdza się ciężkie lub nawracające zakażenia,

- leczenia uporczywej neutropenii ($ANC < 1 \cdot 10^9/l$) i zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV, jeśli inne metody leczenia neutropenii nie mogą być zastosowane.

Źródło: Załącznik AW - 13

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.

Źródło: Załącznik AW - 1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

- Wszystkie choroby nowotworowe, w których istnieją wskazania do stosowania chemioterapii o średniej lub dużej intensywności, tj. takiej chemioterapii, która wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań gorączkowych neutropenii 20% lub więcej lub jeżeli chory jest obciążony czynnikami zwiększonego ryzyka gorączki w neutropenii (profilaktyka pierwotna), a także w przypadku wystąpienia takich powikłań po rozpoczęciu chemioterapii (profilaktyka wtórna). Nie dysponuję rzeczywistymi danymi liczbowymi i byłyby one trudne do pozyskania.
- W przypadku nowotworów limfoidalnych, w których leczenie systemowe jest zasadniczą metodą leczenia, która często prowadzi do wyleczenia, spośród ok. 6 000 nowych chorych rocznie, chorych spełniających ww. kryteria byłoby, szacunkowo, 1 500 – 2 000.

Źródło: Załącznik AW - 7

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Początkowo zlecenie Ministerstwa Zdrowia (pismo z dnia 24.11.2009 r. znak MZ-PLE-460-8365-129/GB/09) dotyczyło finansowania preparatu Neupogen® we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów oraz we wskazaniu mobilizacja komórek progenitorowych do krwi obwodowej. W związku z prośbą o doprecyzowanie zlecenia (pismo AOTM z dnia 12.10.2010 r. znak 162/OT/073/3/10/ACh) otrzymano informację, iż „**wskazania w jakich należy dokonać oceny wymienionych technologii lekowych pokrywają się z zapisami odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych**” (pismo z 19.01.2010 znak MZ-PLE-460_8365-188/GB/10), a ponadto pismem z 3.02.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-201/GB/10 Ministerstwo Zdrowia zmodyfikowało pierwotne zlecenie, wyłączając z niego wskazanie mobilizacja komórek progenitorowych do krwi obwodowej.

We wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów Ministerstwo Zdrowia zleciło również wydanie rekomendacji Prezesa AOTM (podstawa prawna: art. 31 e-h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych) dla następujących technologii lekowych:

- **pegfilgrastym (Neulasta®)** – pismo zlecające z dnia 24.11.2009 r. znak MZ-PLE-460-8365-129/GB/09,
- **lenograstym (Granocyte®)** – pismo zlecające z dnia 15.01.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-186/GB/09 oraz z dnia 3.02.2010r. znak MZ-PLE-460-8365-201/GB/10,
- **molgramostim (Leucomax®)** – pismo zlecające z dnia 24.11.2009 r. znak MZ-PLE-460-8365-129/GB/09; ocena technologii wstrzymana do czasu wyjaśnienia statusu refundacyjnego ze względu na nieważne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski (pismo z dnia 19.01.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-188/GB/10).

Źródło: Załącznik AW - 1

2.3.2. Komparatory

W kolejnych punktach przedstawiono informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych stanowisk dotyczących zasadności finansowania preparatu **Neupogen®** (filgrastym) w skróceniu czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

[Redacted]

Filgrastim
Lenograstym
Peg-filgrastim
Lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio)

Źródło: Załącznik AW - 7

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

[Redacted]

Lenograstym
Peg-filgrastim
Lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio)

Źródło: Załącznik AW - 7

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

[Redacted]

Prawdopodobnie lek biopodobny

Źródło: Załącznik AW - 7

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

[Redacted]

Skuteczność wszystkich leków alternatywnych jest zbliżona, Nie są dostępne badania porównawcze o dostatecznej mocy dowodowej, aby dokonać uprawnionego porównania.

Źródło: Załącznik AW - 7

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

[Redacted]

Rekomendacje międzynarodowe nie podają preferencji poszczególnych preparatów ze względów j.w.

W związku z wprowadzeniem do stosowania preparatów biopodobnych, które nie zostały systematycznie przebadane w warunkach badań kontrolowanych w sytuacjach klinicznych analogicznych do preparatów oryginalnych, zalecane jest monitorowanie bezpieczeństwa z zachowaniem identyfikacji rodzaju preparatu, a nie tylko jego nazwy międzynarodowej, ponieważ liczba chorych i czas obserwacji w odniesieniu do leków biopodobnych są znacząco mniejsze niż w przypadku leków oryginalnych.

Źródło: Załącznik AW - 7

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM wydała dotychczas 1 uchwałę dotyczącą finansowania technologii lekowych stosowanych w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów z chorobą nowotworową.

Tabela Uchwała/Opinia Rady Konsultacyjnej AOTM.

Uchwała/Opinia Rady Konsultacyjnej	Treść rekomendacji	Uwagi
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Rekomendacja wykreślona z powodów formalnych.</p>
<p>Opinia Rady Konsultacyjnej (pismo [Redacted] z dnia 14.09.2010 r. znak: AOTM/RK/MF746/3259/2010) odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Zarzio®, będącego lekiem podobnym do preparatu Neupogen®, stosowanego w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych.</p>	<p>Rada Konsultacyjna wyraża opinię, że na podstawie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przygotowanych przez AOTM, dokumentacji przedstawionej przez producenta biopodobnego preparatu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych – Zarzio® (filgrastim) oraz opinii ekspertów klinicznych, nie można jednoznacznie uznać, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo jego stosowania w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych nie różnią się w sposób istotny od preparatu Neupogen®.</p>	<p>Temat został omówiony na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej w dniu 30.08.2010 r.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>, AW - 14

3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 2. Wykaz odnalezionych rekomendacji.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Europa	EORTC	2006, 2003		x		
USA	NCCN	2010		x		dorośli pacjenci
	ASCO	2006		x		
Polska	PUO	2009		x		
	Zespół ekspertów	2009	x			G-CSF jako profilaktyka wtórna i u chorych z neutropenią
Francja	Prescrire	2006, 1995		x		”
Hiszpania	ICO	2004		x		
Niemcy	DGHO	2008		x		
	AkdÄ	2009		x		
Portugalia	SPH	2008		x		onkologia hematologiczna
Szwecja	SFH AGDA	2010			x	dotyczy leczenia AML
Wielka Brytania	GMCCN	2009		x		
	NWCN	2007		x		
	LMSG	bd				stosowanie w leczeniu szpitalnym
Włochy	AIOM	2009		x		
Rekomendacje finansowe						
Francja	HAS	2004,2006, 2009		x		chemioterapia ze zwiększoną częstością FN
Wielka Brytania	LJF	2010	x			LEN u dzieci i dorosłych
	LNDG	2007		x		
Australia	DHAM	2010	x			równoważność z LEN
	PBAC	1994, 2002		x		sprecyzowane nowotwory i chemioterapia

Wytyczne British Society for Haematology 2003 (BSH), European Society for Medical Oncology (ESMO) odnoszą się do stosowania G-CSF bez zalecania konkretnego produktu, podobnie wytyczne East Midlands Cancer Network 2009 (EMCN). Wg EMCN wyboru G-CSF należy dokonać w oparciu o czynniki takie jak koszt zamówienia, wskazania zarejestrowane, konfiguracja usług oraz czynniki indywidualne pacjenta. We wszystkich wskazaniach poza mobilizacją komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej, krótko działające formy G-CSF można uznać za zamienne.

3.1. Rekomendacje kliniczne

Europa: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – 2003, 2006

G-CSF (filgrastym, lenograstym lub pegfilgrastym) są rekomendowane jako preparaty o udowodnionej skuteczności w profilaktyce FN i jej powikłań. Profilaktyka pierwotna zalecana jest w schematach chemioterapii związanych z >20% ryzykiem wystąpienia FN, przy niższym ryzyku (10–20%) należy uwzględnić indywidualne czynniki zwiększające ogólne ryzyko FN. Rekomenduje się zastosowanie G-CSF w chemioterapii gęstej lub intensywnej dawki (o ile schemat ten zwiększa przeżycie) oraz jeśli zmniejszenie intensywności leczenia daje gorsze rokowania. Standardowo należy rozważyć terapię lub schemat/dawkę o mniejszej mielosupresyjności. Leczenie interwencyjne rekomenduje się wyłącznie u pacjentów z infekcjami stanowiącymi zagrożenie dla życia, którzy nie odpowiadają na prawidłowe leczenie antybiotykami.

Rekomendacja z 2003 r. dotyczy osób starszych. Podkreśla brak dowodów na skuteczność profilaktyki G-CSF po chemioterapii mielosupresyjnej w nowotworach innych niż NHL, SCLC oraz pęcherza. Zaleca stosowanie G-CSF u wszystkich starszych pacjentów otrzymujących chemioterapię leczniczą (np. CHOP).

Źródło: Załącznik AW - 15

USA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2010

Preparaty G-CSF (filgrastym, pegfilgrastym) zmniejszają ryzyko i czas trwania FN, hospitalizacji, antybiotykoterapii i.v. oraz śmiertelność związaną z infekcjami. Ich zastosowanie u właściwie dobranych pacjentów może zwiększać efektywność kosztową. Jeśli ryzyko FN, oszacowane z uwzględnieniem typu nowotworu, rodzaju chemioterapii (standardowa, wysokiej dawki, intensywnej dawki), czynników związanych z pacjentem (wiek ≥ 65 lat, wcześniejsza chemo- lub radioterapia, zmiana nowotworowa w szpiku kostnym, zły stan ogólny, obecna infekcja lub neutropenia, krótki czas od zabiegu chirurgicznego, zaburzone funkcje nerek i wątroby) oraz celu terapii (lecznicza vs. paliatywna) przekracza 20%, u dorosłych pacjentów z guzami litymi i nowotworami pochodzenia pozaszpikowego w pierwszym cyklu chemioterapii rekomenduje się profilaktyczne zastosowanie CSF. Przy ryzyku 10-20%, wynikającym głównie z rodzaju chemoterapii należy zastosować inny schemat lub zmniejszyć dawkę. Profilaktykę wtórną stosuje się w przypadku odnotowania we wcześniejszym cyklu epizodu FN lub neutropenii wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowanie filgrastymu w terapii FN jest kontrowersyjne (pegfilgrastym niezalecany), uzasadnione jedynie w obecności czynników ryzyka komplikacji związanych z infekcjami (sepsa, wiek ≥ 65 lat, ANC $<100\mu\text{L}$, przewidywana neutropenia >10 dni, zapalenie płuc lub inne udokumentowane infekcje, inwazyjna infekcja grzybicza, hospitalizacja, wcześniejszy epizod FN).

Źródło: Załącznik AW - 16

USA: American Society of Clinical Oncology (ASCO) - 2006

ASCO podkreśla konieczność wyboru schematów chemioterapii o wysokiej skuteczności i możliwie niskim ryzyku FN, jeśli takie są dostępne. G-CSF (m.in. filgrastym, pegfilgrastym) w pierwotnej profilaktyce są zalecane u pacjentów z ryzykiem FN $>20\%$, w chemioterapii gęstej dawki (jeśli efektywność tego schematu poparta jest dowodami, np. w NHL, raku sutka) oraz u pacjentów w wieku > 65 lat, stosujących chemioterapię leczniczą. Profilaktykę wtórną zaleca się, gdy zmniejszenie dawki chemioterapii może wpłynąć na wynik leczenia. Postępowaniem standardowym jest zmniejszenie dawki lub opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii. G-CSF nie stosuje się w leczeniu neutropenii bez gorączki, zastosowanie w FN jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem komplikacji związanych z infekcjami, np. spodziewanym czasem trwania neutropenii >10 dni oraz jej dużym nasileniem ($<0.1 \times 10^9/\text{L}$), sepsą, zapaleniem płuc niekontrolowaną chorobą podstawową.

Źródło: Załącznik AW - 17

Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) - 2009

Czynniki G-CSF: filgrastym, pegfilgrastym, lenograstym przyspieszają regenerację w neutropenii spowodowanej chemioterapią i radioterapią, co skraca czas jej trwania i zmniejsza liczbę dni z gorączką oraz zapotrzebowanie na antybiotyki stosowane dożylnie. Zastosowanie G-CSF umożliwia prowadzenie optymalnego leczenia bez konieczności zmniejszania dawki. Uzasadnia to podawanie G-CSF zwłaszcza podczas leczenia o założeniu radykalnym oraz u osób w starszym wieku. Zastosowanie G-CSF można rozważyć w ramach profilaktyki pierwotnej, profilaktyki wtórnej oraz w sytuacji przedłużonej neutropenii, która uniemożliwia radioterapię wielkopolową, natomiast nie jest ono wskazane u chorych z neutropenią w przebiegu jednoczesnej radiochemioterapii (szczególnie śródpiersia) ze względu na ryzyko wystąpienia małopłytkowości. Ograniczeniem wykorzystywania G-CSF są działania niepożądane (objawy pseudogrypowe, bóle kostne i mięśniowe, stany hipotonii i zaburzenia w oddawaniu moczu).

Źródło: Załącznik AW - 18

Polska: Stanowisko Zespołu Ekspertów 2009

Powikłania neutropenii „mogą być w znacznym stopniu ograniczone dzięki stosowaniu czynników pobudzających granulopoezę, takich jak filgrastym, pegfilgrastym i lenograstym, szczególnie u chorych z wyjściową neutropenią i chorych, u których wystąpiła ona po wcześniejszych cyklach chemioterapii. Zostało to udowodnione w oparciu o badania przed- i pójestacyjne oraz doświadczenie kliniczne obejmujące ponad 7 mln chorych”.

Źródło: Załącznik AW - 19

Francja – Prescrire 1995, 2006

Rekomendacja wskazuje umiarkowane efekty kliniczne G-CSF (filgrastym, pegfilgrastym, lenograstym) w neutropenii u pacjentów onkologicznych. G-CSF wykazują podobny stosunek korzyści do ryzyka. W pierwotnej profilaktyce neutropenii ich wykorzystanie uznaje się za uzasadnione wyłącznie w przypadku pacjentów, u których zmniejszy się częstość występowania FN i ryzyko hospitalizacji (pacjenci poddawani chemioterapii z >40% prawdopodobieństwem FN, pacjentów z ostrą białaczką, osób starszych, z neutropenią związaną z nowotworem, w złym stanie ogólnym lub w stadium zaawansowanej choroby nowotworowej). Podczas kontynuacji chemoterapii, w celu uniknięcia kolejnych epizodów neutropenii rekomenduje się zmniejszenie dawki lub częstotliwości (G-CSF jedynie w chemioterapii, która zwiększa przeżycie). G-CSF w leczeniu neutropenii zaleca się jedynie w przypadku FN i wysokiego ryzyka ciężkich infekcji, wymagających długiej hospitalizacji.

Dotycząca filgrastymu rekomendacja z 1995r. podkreśla brak wykazanych korzyści dotyczących podstawowych kwestii klinicznych: czasu hospitalizacji związanej z poważnymi infekcjami, zwiększenia jakości życia i jego długości, wysoki koszt leku, wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa oraz możliwość stosowania off-label.

Źródło: Załącznik AW - 20

Francja: Haute autorité de santé (HAS) – 2004

HAS rekomenduje filgrastym jako lek stosowany m.in. w celu ograniczenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią (z wyjątkiem CML i MDS). Skuteczność i bezpieczeństwo są podobne u dorosłych i dzieci. We wskazaniu tym filgrastym otrzymał kategorię „duży postęp terapeutyczny”. Filgrastym podawany jest podskórnie, po przeszkoleniu możliwe samodzielne podanie przez pacjenta.

Źródło: Załącznik AW - 21

Hiszpania: Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia (ICO) – 2004

Zalecenia dotyczące profilaktycznego zastosowania G-CSF podają 40% próg ryzyka FN jako kryterium decyzyjne. Po epizodzie ciężkiej neutropenii, w kolejnym cyklu należy zmniejszyć dawkę chemioterapii. G-CSF rozważa się w chorobach uleczalnych i / lub u pacjentów ze zmniejszoną dawką początkową, u których dalsze ograniczenie może mieć wpływ na skuteczność leczenia. G-CSF można stosować u pacjentów z FN, wysokim ryzykiem powikłań infekcyjnych i złym rokowaniem. Lenograstym i filgrastym rekomenduje się u pacjentów z nowotworem pochodzenia zarodkowego, ALL, AML, NHL i HL, z objawami poważnej infekcji lub z neutropenią przed rozpoczęciem chemioterapii, natomiast pegfilgrastym u pacjentów w wieku > 70 lat z NHL, pacjentów z chłoniakiem i AIDS oraz poddawanych chemioterapii CHOP-14.

Źródło: Załącznik AW - 22

Kanada: Cancer Care Ontario (CCO) – 2009

Rekomendacja odwołuje się do wytycznych ASCO i EORTC. Filgrastym jest rekomendowany w profilaktyce wtórnej po epizodzie FN lub neutropenii powodującej opóźnienie kolejnego cyklu u pacjentów z nowotworem hematologicznym niewywodzącym się ze szpiku otrzymujących agresywną chemoterapię w celu leczniczym. Podobne zalecenia dotyczą raka sutka. Jakkolwiek udowodniono efektywność filgrastymu (zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej), potrzebna jest optymalna metoda doboru pacjentów do terapii. Do czasu stworzenia modelu predykcyjnego powikłań neutropenii, strategia oparta na oszacowaniu indywidualnego ryzyka związanego z pacjentem i zastosowaną chemoterapią jest najlepszą metodą pozwalającą na podjęcie decyzji w sprawie zastosowania profilaktyki pierwotnej G-CSF w codziennej praktyce.

Źródło: Załącznik AW - 23

Niemcy: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - 2009

Decyzję o włączeniu profilaktyki FN z zastosowaniem G-CSF podejmuje się w odniesieniu do wskazania, działań niepożądanych i kosztów. G-CSF – filgrastym (Neupogen®, Biograstim®, Ratiograstim®, Filgrastim Hexal®), lenograstym (Granocyte®), pegfilgrastym (Neulasta®) zaleca się w profilaktyce pierwotnej neutropenii (≥ 20% ryzyko wystąpienia FN), w profilaktyce wtórnej (gdy zmniejszenie dawki może wpłynąć na odpowiedź na cytostatyki oraz całkowite przeżycie) oraz jako leczenie FN u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań infekcyjnych, w tym z długotrwałą neutropenią (> 10 dni) oraz ciężką neutropenią (<0,5 x 10⁹ /L), pacjentów w wieku > 65 lat, z zapaleniem płuc, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, hipotonią, niewydolnością wielonarządową. Korzyści kliniczne ze stosowania preparatów G-CSF są podobne, różnice

dotyczą tylko schematu dawkowania (pegfilgrastym wymaga pojedynczej iniekcji na cykl chemioterapii) oraz kosztu (zależny od czasu trwania terapii).

Źródło: Załącznik AW - 24

Niemcy: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) - 2008

W rekomendacji podkreśla się wpływ G-CSF (filgrastym, lenograstym, pegfilgrastym) na skrócenie czasu trwania neutropenii, hospitalizacji oraz antybiotykoterapii oraz brak wpływu na całkowite przeżycie. DGHO odwołuje się do wytycznych EORTC, ASCO i NCCN. Zastosowanie G-CSF w ALL i AML możliwe jedynie w ramach badań klinicznych.

Źródło: Załącznik AW - 25

Portugalia: Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) - 2008

Rekomendacja SPH dla produktów G-CSF (filgrastym, lenograstym, pegfilgrastym) odwołuje się do wytycznych klinicznych EORTC, ASCO i NCCN.

Źródło: Załącznik AW - 26

Wielka Brytania: Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN) – 2009;

Rekomendacja odwołuje się do wytycznych ASCO i BSH, podaje 40% próg ryzyka FN jako kryterium decyzyjne profilaktycznego zastosowania G-CSF. Podkreśla konieczność zachowania ostrożności u pacjentów z białaczką lub stanem przedbiałaczkowym oraz monitorowania wielkości śledziona. Przy pierwszym wystąpieniu wskazań do zastosowania G-CSF, rekomenduje się codzienne podanie przez 5 dni. Przy braku skuteczności w kolejnych cyklach podaje się pegfilgrastym. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów, u których wcześniejsza chemioterapia wymagała przedłużonego podawania G-CSF (>7 dni) lub u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca / chłoniaka, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, gdy G-CSF podawany codziennie ma znaczne działania uboczne (przykładowo nietolerowalny ból kości)

Źródło: Załącznik AW - 27

Wielka Brytania: North Wales Cancer Network (NWCN) - 2007

Rekomendacja odwołuje się do wytycznych ASCO i BSH, podaje 20% próg ryzyka FN jako kryterium decyzyjne profilaktycznego zastosowania G-CSF (filgrastym, lenograstym, pegfilgrastym).

Źródło: Załącznik AW - 28

Włochy: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) – 2009

Rekomendacja odwołuje się m.in. do zaleceń ASCO, NCCN, EORTC i dotyczy G-CSF (filgrastym, lenograstym, pegfilgrastym). AIOM podkreśla konieczność ujednoczenia zasad stosowania leczenia wspomagającego w celu ograniczenia możliwych nadużyć oraz kosztów.

Źródło: Załącznik AW - 29

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Szkocja: Lothian Joint Formulary (LJF) 2010

W oparciu o kryteria efektywności kosztowej, jako leki pierwszego wyboru w neutropenii u dorosłych pacjentów rekomenduje się zastosowanie **lenograstymu** oraz **filgrastymu**, natomiast w populacji pediatrycznej zaleca się **lenograstym**.

Źródło: Załącznik AW - 30

Wielka Brytania: London New Drugs Group (LNDG) – 2007

Większość hematologów uznaje **filgrastym** i **lenograstym** za leki o porównywalnej efektywności klinicznej i stosuje **pegfilgrastym** wyłącznie w przypadkach, gdzie może być opcją efektywną kosztowo (przewidywany czas trwania terapii G-CSF > 7-10 dni). Skuteczność G-CSF w zmniejszaniu ryzyka neutropenii z gorączką nie zawsze przyczynia się do oszczędności, szczególnie, gdy koszt leku nie może być zrekomensowany przez zmniejszoną częstość występowania FN i krótszy pobyt w szpitalu.

Źródło: Załącznik AW - 31

Kanada: Committee to Evaluate Drugs (CED) - 2010

CED **nie rekomenduje finansowania pegfilgrastymu** w ramach Ontario Drug Benefit Program. Pegfilgrastym jest terapeutycznie równoważny **filgrastymowi** (Neupogen). W oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów, pegfilgrastim nie przynosi dodatkowych korzyści przy dodatkowych kosztach w porównaniu z filgrastymem.

Źródło: Załącznik AW - 32

Kanada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) - 1997

G-CSF (filgrastym) zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia FN. Brak jest dowodów potwierdzających korzystny wpływ na odpowiedź na chemioterapię i przeżycie całkowite. Zastosowanie G-CSF jest neutralne kosztowo przy ryzyku wystąpienia FN wynoszącym około 50% i może przynosić oszczędności w grupie wysokiego ryzyka (FN >50,9%).

Źródło: Załącznik AW - 33

Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – 1993, 2002, 2008, 2009

Filgrastym finansowany jest w ramach programu 100 Leków wysokospecjalistycznych. Na przestrzeni lat PBAC określił następujące wskazania kliniczne i ograniczenia dla finansowania filgrastymu:

- pacjenci z FN lub przedłużoną neutropenią we wcześniejszym cyklu – **profilaktyka wtórna** (gdy istnieją przesłanki do kontynuacji schematu oraz gdy spodziewana jest odpowiedź na chemoterapię przy zachowaniu terminowości) z:
 - rakiem sutka otrzymujący chemoterapię adjuwantową w standardowej dawce,
 - B-komórkową CLL otrzymujący fludarabinę i cyklofosfamid,
 - chłoniakiem Hodgkina (HD),
 - szpiczakiem,
 - nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, krtani, gardła środkowego lub gardła w stadium III, IVa lub IVb leczeni docetakselem, cisplatiną i fluorouracylem (chemoterapia neoadjuwantowa)
- pacjenci z AML poddawani chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej,
- pacjenci leczeni agresywną chemoterapią w celu osiągnięcia wyleczenia lub znaczącej remisji : chorzy z ALL, rakiem sutka (chemoterapia adjuwantowa docetakselem, antracykliną i cyklofosfamidem), nowotworem pochodzenia zarodkowego, neuroblastomą, NHL (stadium agresywne lub wymagające leczenia antracyklinami), HD po nawrocie, mięśniakiem, dzieci z nowotworem centralnego układu nerwowego.

Źródło: Załącznik AW - 34

Francja: Haute autorité de santé (HAS) – 2005

HAS rekomenduje finansowanie filgrastymu (Neupogen®) ze środków publicznych na poziomie 100% we wskazaniach zgodnych z zarejestrowanymi. Lek ten pozwala zapobiegać zagrażającym życiu powikłaniom. Filgrastym jest lekiem pierwszego wyboru. Od czasu wprowadzenia na rynek, czynniki G-CSF mają taką samą strategię terapeutyczną.

Źródło: Załącznik AW - 35

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat **Neupogen® (filgrastym)** jest finansowany w ramach wykazu leków refundowanych (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością (Dz. U. z 2010 Nr 253 poz. 1699) **we wskazaniu: neutropenia w chorobach nowotworowych**. Lek ten dostępny jest na receptę, po wniesieniu opłaty ryczałtowej (współpłacenie pacjenta i NFZ).

Źródło:

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=16556>

Substancja czynna filgrastym znajduje się również w **Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej** (załącznik do Zarządzenia Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia). W tym przypadku całkowity koszt terapii ponosi płatnik publiczny.

Kod substancji czynnej: 5.08.03.0000375

Wycena punktowa w 2010 r. : 0,7997 pkt. / j.m.

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>

4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Refundacja preparatu filgrastym (Neupogen®) w innych krajach.

Kraj	refundacja	Informacje odnalezione przez analityka (stan na styczeń 2011 r.)
	FIL	Źródło
Austria	-	http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp
Belgia	TAK	http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp
Czechy	TAK	http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php http://www.mzcr.cz/leky.aspx
Estonia		http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp
Finlandia	TAK	http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication
Francja	TAK	www.codage.ext.cnamts.fr
Grecja		http://www.eof.gr/web/guest/search
Hiszpania	NIE	http://www.msc.es/profesionales/farmacia/financiacion/home.htm
Holandia	TAK	http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp
Luksemburg	TAK	http://cns.lu/files/listepos/11.01_Liste_pos_assures.pdf
Niemcy	NIE	https://www.gkv-spitzenverband.de/upload/Zuzahlungsbefreit_sort_Name_110115_15503.pdf
Portugalia	-	http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php
Słowacja	TAK	http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-database-registrovaných-liekov http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp
Szwajcaria	TAK	http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr
Węgry	-	http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp

Filgrastym (Neupogen®) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów AOTM-OT-0258

Wielka Brytania	TAK	http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp http://www.nhsbsa.nhs.uk/prescriptions
Włochy	TAK	http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp
Australia	TAK	http://www.pbs.gov.au/
Nowa Zelandia	NIE	http://www.pharmac.govt.nz/ New Zealand Pharmaceutical Schedule, January 2011

5. Wskazanie dowodów naukowych

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **filgrastym (Neupogen®) – we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej** na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Podmiot odpowiedzialny przekazał następujące analizy farmakoekonomiczne:

- ██████████ Zastosowanie produktów Neupogen® (filgrastym) w ramach skrócenia czasu neutropenii oraz zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2010;
- ██████████ Analiza kliniczna preparatu Neupogen® (filgrastym) w leczeniu neutropenii oraz profilaktyce gorączki neutropenicznej w czasie chemioterapii chorób nowotworowych. Przegląd systematyczny. Kraków, wrzesień 2010;
- ██████████ Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania produktu Neupogen® (filgrastym) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wstąpienia gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów w warunkach polskich. Analiza farmakoekonomiczna. Kraków, wrzesień 2010;
- ██████████ Ocena konsekwencji dla płatnika publicznego decyzji o braku finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Neupogen® (filgrastym) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wstąpienia gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, wrzesień 2010;

Źródło: Załączniki AW – 5, 12,36-37

5.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu **Neupogen® (filgrastym)** u pacjentów poddawanych chemioterapii onkologicznej z powodu chorób nowotworowych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii przebiegającej z gorączką.

Populację docelową stanowią pacjenci poddani chemioterapii mielosupresyjnej w przebiegu chorób nowotworowych (zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi nie uwzględniono pacjentów onkologicznych, poddanych chemioterapii, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Komparatorami do porównania z filgrastymem (Neupogen®) będą: placebo, preparat biopodobny do Neupogenu® - Zarzio®, pegfilgrastym (Neulasta®) oraz lenograstym (Granocyte®).

W związku z tym, iż w odnalezionych referencyjnych badaniach klinicznych przedstawiono wpływ filgrastymu na drugorzędowe punkty końcowe, a nie na przeżycie całkowite w analizie podmiotu odpowiedzialnego rozpatrywano wpływ ocenianej interwencji na:

- wystąpienie ciężkiej neutropenii,
- średni czas trwania neutropenii i gorączki neutropenicznej,
- czas trwania ciężkiej neutropenii,
- zmiany całkowitej ilości neutrofilii,
- ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej,
- średni czas do uzyskania ANC $\geq 2,0 \times 10^9/l$ w przebiegu neutropenii i gorączki neutropenicznej (recovery).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 11 randomizowanych badań klinicznych, w ramach których oceniano efekty kliniczne filgrastymu w analizowanym wskazaniu, z których: 3 badania dotyczyły porównania filgrastymu z placebo, 1 badanie dotyczyło porównania Neupogenu® z filgrastymem biopodobnym – Zarzio®, 5 badań klinicznych porównujących filgrastym z pegfilgrastymem dotyczyło

pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową (rak piersi lub chłoniaki), natomiast 2 badania zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej z rozpoznaniem mięsaka. We wszystkich odnalezionych badaniach klinicznych o wysokiej wiarygodności oprócz publikacji Hartman LC et al. 1997 porównywane preparaty G-CSF podawano w ramach profilaktyki pierwotnej wystąpienia gorączki neutropenicznej; w przypadku tej publikacji oceniano wyniki terapii ciężkiej neutropenii. W ramach przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo) filgrastymu z lenograstymem w analizowanym wskazaniu.

Ze względu na duże różnice metodologiczne oraz różnice mielosupresyjnego zastosowanych schematów chemioterapii, które mają wpływ na znaczną heterogeniczność tych badań, nie przeprowadzono porównania pośredniego. Przeprowadzono natomiast analizę opisową wyników referencyjnych badań klinicznych, dotyczących porównania filgrastymu z placebo oraz lenograstymu z placebo w analizowanym wskazaniu.

Do analizy klinicznej włączono również wyniki 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz 13 opracowań wtórnych. Dodatkowo w czasie przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 6 randomizowanych badań, w których oceniano efekty kliniczne filgrastymu stosowanego w czasie chemioterapii mielosupresyjnej w porównaniu do braku profilaktyki neutropenii lub/i gorączki neutropenicznej w grupie kontrolnej.

Źródło: Załącznik AW – 5, 36

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela: Porównanie metodyki w analizie producenta z metodyką odnalezionych przeglądów.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań	Uwagi
<p>Analiza kliniczna producenta 2010</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu Neupogen® (filgrastym) u pacjentów poddawanych chemioterapii onkologicznej z powodu chorób nowotworowych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii przebiegającej z gorączką</p>	<p>Ostatnie wyszukiwanie 9 lipiec 2010 r.</p>	<p>Populacja docelowa to pacjenci poddani chemioterapii mielosupresyjnej w przebiegu chorób nowotworowych, Interwencja: Neupogen® Komparatory: placebo oraz preparat biopodobny do Neupogenu® (Zarzio®), lenograstym (Granocyte®), Neulasta® Efekty zdrowotne: skuteczność kliniczna (skrócenie czasu trwania neutropenii i gorączki neutropenicznej, zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej, skrócenie średniego czasu do uzyskania ANC $\geq 2,0 \times 10^9/l$ w przebiegu neutropenii i gorączki neutropenicznej, redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu neutropenii i gorączki neutropenicznej oraz częstości zakażeń). bezpieczeństwo (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem), Rodzaj badań klinicznych: randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne - ocena skuteczności i bezpieczeństwa; badania o niższej wiarygodności - ocena bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Porównanie bezpośrednie:</u> PEGF vs FIL (725) FIL vs PLC (466) FIL vs Zarzio (292) PLC vs LEN (1258)</p>	<p>FIL vs PEGF (7 RCT) oraz (4 badania obserwacyjne – o niższej wiarygodności) FIL vs PLC (3 RCT) FIL vs Zarzio (1 RCT) PLC vs LEN (4 RCT)</p>	<p>Badania porównujące pegfilgrastym z filgrastymem dotyczyły populacji dorosłych – 5 RCT oraz populacji pediatrycznej – 2 RCT. W odnalezionych badaniach zastosowanie preparatów G-CSF miało charakter profilaktyki pierwotnej. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pegfilgrastym z lenograstymem. Nie możliwe było także przeprowadzenie porównania pośredniego, dlatego w związku z wykazaną heterogenicznością metod odnalezionych badań przeprowadzono zestawienie ich wyników porównując pegfilgrastym z placebo oraz lenograstym z placebo.</p>

Tabela Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej filgrastymu (Neupogen®) w porównaniu z placebo

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Ocenione punkty końcowe
			Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Crawford J et al., 1991	Badanie III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem 14 ośrodków klinicznych w USA Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: Amgen	1. filgrastym podawany s.c. 24 godz. po chemioterapii do czasu uzyskania $ANC \geq 10,0 \times 10^9/l$ lub max.14 dni od 4-17 dnia; 2. placebo podawane s.c. Dawka dobowa filgrastymu: $230 \mu g/m^2$; Pacjenci mogli otrzymać do 6 cykli chemioterapii CDE (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd); cykl – 21 dni	<u>Liczebność grup:</u> 1. grupa badana – filgrastym N=101 2. grupa kontrolna - placebo N=110 <u>Populacja:</u> 211 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc	<ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowany drobnokomórkowy rak płuca, potwierdzony cytologicznie lub histologicznie, • ogólny stopień sprawności wg ECOG: 0 – 2, • brak wcześniejszej radioterapii, • brak poważnych schorzeń współistniejących. 	Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> • incydenty gorączki neutropenicznej ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$; temp. $\geq 38,2^{\circ}C$), • średni czas trwania neutropenii IV stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$), • czas trwania leczenia dożylnymi antybiotykami, • czas trwania hospitalizacji, • incydenty infekcji.
Trillet-Lenoir V et al., 1993	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane III fazy III, z podwójnym zamaskowaniem 13 ośrodków w Europie Ocena w skali Jadad: 4/5 Sponsor: bd	1. filgrastym podawany s.c. 24 godz. po chemioterapii do czasu uzyskania $ANC \geq 10,0 \times 10^9/l$ lub max.14 dni od 7 do 14 dnia po zakończeniu chemioterapii Dawka dzienna: $230 \mu g/m^2$; 2. placebo Pacjenci mogli otrzymać do 6 cykli chemioterapii CDE (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd); cykl – 21 dni	N=149 (PEGF) N=147 (FIL)	<ul style="list-style-type: none"> • nieleczeni wcześniej pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca, • stan sprawności wg ECOG ≤ 2, • morfologia w normie, • brak aktywnych infekcji. 	<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyczne otrzymywanie antybiotyków, sterydów i innych leków wpływających na poziom białych krwinek. 	<ul style="list-style-type: none"> • incydenty gorączki neutropenicznej ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$; temp. $\geq 38,2^{\circ}C$), • dożylna antybiotykoterapia, • redukcja dawek chemioterapii, • hospitalizacja w następstwie infekcji
Hartman LC, et al. 1997	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem Ośrodki kliniczne w USA Ocena w skali Jadad: 4/5 Sponsor: Public Health Service	1. filgrastym podawany s.c. po chemioterapii do czasu uzyskania $ANC \geq 2000/m^3$ lub max.14 dni od 7 do 14 dnia po zakończeniu chemioterapii Dawka dzienna: $5 \mu g/kg$ m.c.; 2. placebo	Liczebność grup: 1. grupa badana – filgrastym N=71 2. grupa kontrolna - placebo N=67 Populacja: 138 pacjentów z neutropenią, w tym 77,5% chorych z guzami litymi.	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie guzów litych lub chłoniaka, • otrzymywanie standardowej terapii mielotoksycznej, • rozpoznanie neutropenii w następstwie chemioterapii; całkowita liczba białych krwinek $\leq 500/m^3$, • wiek ≥ 18 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ostrej lub przewlekłej białaczki lub zespołów mielodysplastycznych, • przebyty auto- lub allogeniczny przeszczep komórek pnia szpiku, • profilaktyczne stosowanie antybiotyków, • stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu w okresie 10 dni przed włączeniem do badania, • ciąża lub okres karmienia piersią, • jednoczesne stosowanie chemioterapii, • hospitalizacja z jakichkolwiek przyczyn. 	<ul style="list-style-type: none"> • czas trwania ciężkiej neutropenii, • konieczność dożylniej antybiotykoterapii, • częstość hospitalizacji w następstwie gorączki neutropenicznej • długość hospitalizacji.

Źródło: Załącznik AW – 38-40

Tabela Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej filgrastymu (Neupogen®) w porównaniu z biopodobnym preparatem Zarzio®

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Ocenił punkty końcowe
			Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Gascon P. et al., 2010	Randomizowane badania fazy I z podwójnym zamaskowaniem oraz wieloośrodkowe otwarte badanie III fazy bez grupy kontrolnej i zamaskowania Ocena w skali Jadad dla badań I fazy 3/5 Sponsor: Sandoz	Schemat leczenia w badaniach I fazy: 1. Zarzio® podawany s.c. lub i.v. w dawce 1; 2,5; 5 lub 10 ug/kg 2. Neupogen® podawany s.c. w dawce 5 ug/kg m.c. Schemat leczenia w badaniu III fazy: Zarzio® podawany s.c. w 2 dni każdego 21-dniowego cyklu do czasu uzyskania ANC $\geq 10,0 \times 10^9/l$ lub max.14 dni; dawka dobowo: 300 lub 480 ug. Pacjenci otrzymywali 4 cykle chemioterapii : dokсорubicyna (60 mg/m ²), docetaksel (75 mg/m ²) 1 cykl – 21 dni	Liczebność grup: 1. badania I fazy: grupa badana – Zarzio® lub Neupogen® N=146 2. badanie III fazy: Zarzio® N=170 Populacja: Zdrowi ochotnicy w badaniach I fazy. Badanie III fazy: 170 pacjentek z rakiem piersi poddanych chemioterapii docetakselem i dokсорubicyną	Dotyczy badania III fazy: • rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, • brak wcześniejszej chemioterapii, • zaplanowana chemioterapia docetakselem wraz z dokсорubicyną, • przewidywana długość życia > 6 miesięcy, • stan sprawności ogólnej ≤ 2 wg ECOG, • liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, • liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$, • prawidłowa praca nerek (poziom AspAT, AlAT <3 x górnej granicy normy).	Dotyczy badania III fazy: • rozpoznanie innego typu nowotworu niż rak piersi, • rozpoznanie ciężkiej neutropenii, • radioterapia w okresie ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania, • wcześniejsze stosowanie preparatów G-CSF, • całkowita liczba krwinek białych > $50 \times 10^9/l$, • stężenie bilirubiny powyżej górnej granicy normy, poziom kreatyniny > 1,5 x górnej granicy normy, • wcześniejszy przeszczep szpiku kostnego lub komórek progenitorowych, • stosowanie antybiotyków systemowych w okresie 72 godzin od zakończenia cyklu chemioterapii	<ul style="list-style-type: none"> występowanie neutropenii 4 stopnia w cyklach I-IV, średni czas trwania neutropenii (ANC < 0,5 x10⁹/l) w cyklach I-IV incydenty gorączki neutropenicznej, konieczność hospitalizacji, działania niepożądane, analiza farmakodynamiczna oraz farmakokinetyczna.

Źródło: Załącznik AW - 41

Tabela charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej filgrastymu (Neupogen®) w porównaniu z pegfilgrastymem Neulasta®

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Ocenił punkty końcowe
			Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Holmes F. et al., 2002a	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (USA), randomizowane, zamaskowane (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 4/5. Sponsor: Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA.	PEGF w dawkach: 30, 60 i 100 ug/kg m.c. podawany s.c. w 2 dni każdego 21-dniowego cyklu. FIL w dziennej dawce 5 ug/kg m.c. podawano s.c. w 2 dni każdego 21-dniowego cyklu (~24 h po zakończeniu chemioterapii) do czasu spodziewanego wzrostu ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max.14 dni. Pacjenci mogli otrzymać <u>do 4 cykli chemioterapii mielosupresyjnej</u> : dokсорubicyna (60 mg/m ²), docetaksel (75 mg/m ²).	N=125 (PEGF) w tym: N=19 (30 ug/kg), N=60 (60 ug/kg), N=46 (100 ug/kg) N=25 (FIL) ITT=154 (safety population=150).	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w II lub III/IV stadium zaawansowania raka piersi, stan sprawności wg ECOG ≤ 2, liczba białych krwinek (WBC) $\geq 4 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$, prawidłowa praca nerek, wątroby i serca, brak chemioterapii lub terapia adjuwantowa lub tylko jeden schemat chemioterapii dla przerzutowej postaci nowotworu. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie taksanami, radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji, rozpoznanie innego rodzaju pierwotnego nowotworu za wyjątkiem raka piersi, przeszczep szp ku kostnego lub komórek macierzystych, całkowita ekspozycja na dokсорubicynę > 240 mg/m². 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania neutropenii 4 stopnia w cyklu I, średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklu I, średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklach II-IV, zmiany profilu ANC, częstość występowania gorączki neutropenicznej (w dniu gorączki lub 1 dzień później),

						<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane, • analiza farmakokinetyczna.
<p>Holmes F.A. et al., 2002b</p>	<p>Badanie III fazy, wieloośrodkowe (62 ośrodki w USA), randomizowane z podwójnym zamaskowaniem (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 5/5. Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA.</p>	<p>PEGF w dawce 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu; codziennie s.c. podawane placebo do czasu spodziewanego wzrostu ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max.14 dni.</p> <p>FIL w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu do czasu uzyskania ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max.14 dni.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać <u>do 4 cykli chemioterapii mielosupresyjnej</u>: dokсорubicyna (60 mg/m²), docetaksel (75 mg/m²).</p>	<p>N=149 (PEGF)</p> <p>N=147 (FIL)</p> <p>ITT=310 (safety population=301).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat, • pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w II stadium zaawansowania raka piersi lub III/IV stadium zaawansowania raka piersi, • stan sprawności wg ECOG ≤ 2, • liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, • prawidłowa praca wątroby i serca, • brak wcześniejszej chemioterapii lub terapia adjuwantowa lub tylko jeden schemat chemioterapii dla przerzutowej postaci nowotworu, • zakończenie chemioterapii co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • udział w innych badaniach lub otrzymywanie CSF w okresie 30 dni przed randomizacją, • stosowanie PEGF w wywiadzie, • ciąża lub karmienie piersią, • otrzymywanie ogólnoustrojowego leczenia antybiotykami w ciągu 72 h poprzedzających chemioterapię, • radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji (za wyjątkiem miejscowej radioterapii – rak kości), • całkowita ekspozycja na dokсорubicynę > 240 mg/m² lub epirubicynę >600 mg/m². 	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w I cyklu, • średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklach II-IV, • średni czas do osiągnięcia ANC $\geq 2,0 \times 10^9/l$ w każdym cyklu, • częstość występowania gorączki neutropenicznej (w dniu gorączki lub 1 dzień później), • nadir ANC w kolejnych cyklach, • działania niepożądane.
<p>Green M.D. et al., 2003</p>	<p>Badanie III fazy, międzynarodowe (37 ośrodków w Europie, USA, Australii), randomizowane z podwójnym zamaskowaniem (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 5/5. Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA.</p>	<p>PEGF w stałej dawce 6 mg podawany s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu (~24 h po chemioterapii); codzienne s.c. podawano placebo do czasu spodziewanego wzrostu ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max.14 dni.</p> <p>FIL w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. 24 h po chemioterapii do czasu uzyskania ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max.14 dni.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać <u>do 4 cykli chemioterapii mielosupresyjnej</u>: dokсорubicyna (60 mg/m²), docetaksel (75 mg/m²).</p>	<p>N=77 (PEGF)</p> <p>N=75 (FIL)</p> <p>ITT=157 (safety population=155).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat, • pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w II stadium zaawansowania raka piersi lub III/IV stadium zaawansowania raka piersi, • stan sprawności wg ECOG ≤ 2, • brak wcześniejszej chemioterapii lub terapia adjuwantowa lub tylko jeden schemat chemioterapii dla przerzutowej postaci nowotworu, • ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, • liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, • stężenie kreatyniny w surowicy < 1,5xgórna granica normy. 	<ul style="list-style-type: none"> • bilirubina > górnej granicy normy lub asparaginian aminotransferazy i/lub aminotransferaza alaninowa >1,5xgórnej granicy normy, z jednoczesnym poziomem fosfatazy alkalicznej >2,5xgórnej granicy normy, • systemowa antybiotykoterapia w ciągu 72 h od chemioterapii, • radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji, • przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych, • całkowita ekspozycja na dokсорubicynę > 240 mg/m² lub epirubicynę >600 mg/m². 	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w I cyklu, • średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklach II-IV, • częstość występowania gorączki neutropenicznej, • średni czas do osiągnięcia ANC $\geq 2,0 \times 10^9/l$, • czas trwania leczenia dożylnymi antybiotykami, • czas trwania hospitalizacji.
<p>Vose J.M. et al., 2003</p>	<p>Badanie II fazy, wieloośrodkowe (17 ośrodków w USA i Kanadzie), randomizowane, bez</p>	<p>PEGF w dawce 100 µg/kg/m.c. w każdym cyklu podawany s.c.</p> <p>FIL w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. do czasu uzyskania ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max. przez 12</p>	<p>N=29 (PEGF)</p> <p>N=31 (FIL)</p> <p>ITT=66 (safety population=60).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat, • pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem lub chorobą Hodgkina (ziarnicą złośliwą), po niepowodzeniu terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne infekcje, • stosowanie systemowych antybiotyków lub chemioterapeutyków w okresie 72 h przed chemioterapią, • wcześniejszy przeszczep szp ku 	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu, • średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w kolejnych cyklach, • częstość występowania

	zamaskowania (non-inferiority ¹). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Sponsor: bd.	dni. Obie interwencje podawano 24 h po zakończeniu chemioterapii, którą powtarzano co 3 tygodnie. Obejmowała ona etopozyd, metylprednizolon, cisplatyna, cytarbina - <u>ESHAP</u> .		pierwszego rzutu (CHOP), • stan sprawności wg ECOG ≤ 2, • całkowita liczba neutrofilii ≥ 1,5x10 ⁹ /l, • liczba płytek krwi ≥ 100x10 ⁹ /l.	kostnego lub transplantacja komórek progenitorowych do krwi obwodowych, • radioterapia w okresie 4 tygodnie przed włączeniem do badania, • stosowanie więcej niż dwóch schematów chemioterapii przed włączeniem do badania.	gorączki neutropenicznej, • średni czas do osiągnięcia ANC ≥ 2,0x10 ⁹ /l.
Grigg A. et al., 2003	Badanie II fazy, wielośrodkowe (13 ośrodków w Europie i Australii), randomizowane, bez zamaskowania (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA.	PEGF w dawce: 60 i 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dniu każdego cyklu. FIL w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. od 2 dnia każdego cyklu. Interwencje podawano do czasu uzyskania ANC ≥ 10x10 ⁹ /l po maks. zmniejszeniu ich liczby (nadir) lub przez 14 dni. Pacjenci otrzymywali <u>chemioterapię CHOP</u> : cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon.	N=27 (PEGF) w tym: N=13 (60 µg/kg) N=14 (100 µg/kg) N=13 (FIL) ITT=50 (49 analizowana populacja, obejmująca dodatkowo 9 pacjentów bez leczenia cytokinami).	• wiek ≥ 60 lat, • rozpoznanie chłoniaka nieziarniczego i otrzymywanie chemioterapii CHOP, • ogólny stan sprawności wg ECOG ≤ 2, • całkowita liczba neutrofilii ≥ 2,0x10 ⁹ /l, • całkowita liczba płytek krwi ≥ 100x10 ⁹ /l, • poziom bilirubiny ≤ 2 górnej granicy normy, • prawidłowa funkcja nerek.	• rozpoznanie limfoblastomy lub chłoniaka Burkitta, • stosowanie analizowanych leków w okresie ostatnich 30 dni, • stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w czasie 72 h od zakończenia cyklu chemioterapii, • wcześniejsza radioterapia obejmująca >25% czerwonego szpiku kostnego, • całkowita ekspozycja na doksorubicynę > 240 mg/m ² lub epirubicynę >600 mg/m ² , • wcześniejsze stosowanie PEGF.	• czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii, • częstość występowania gorączki neutropenicznej, • czas do wzrostu ANC do wartości prawidłowych, • bezpieczeństwo.
Fox E. et al., 2009	Badanie wielośrodkowe (34 ośrodki w USA) z randomizacją (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 3/5. Badanie grantowe: Intramural Research Program i In.	PEGF w dawce 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w czasie 24-36 godzin po każdym cyklu chemioterapii. FIL w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. po 24 h ² każdego cyklu chemioterapii do czasu uzyskania ANC ≥ 10x10 ⁹ /l. Pacjenci poddani wysokodawkowej <u>chemioterapii: VDC</u> (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid; po II cyklu) oraz <u>IE</u> (etopozyd, ifosfamid; po II cyklu).	N=17 (PEGF) N=17 (FIL) ITT=34	• wiek < 26 r.ż., • rozpoznanie mięsaka Ewinga lub mięsaka prążkowanokomórkowego o typie zarodkowym lub pęcherzykowym lub maziówczaka, • prawidłowa funkcja serca (lewokomorowa frakcja wyrzutowa w normie) oraz nerek, • całkowita liczba neutrofilii >1,5x10 ⁹ /l, hemoglobiny ≥9 g/dl oraz trombocytów ≥100x10 ⁹ /l.	• wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia, • naciekanie szpiku kostnego przez nowotwór potwierdzone badaniem biopsyjnym, • cieża lub okres karmienia piersią.	• średni czas trwania ciężkiej neutropenii, • częstość występowania gorączki neutropenicznej wymagającej hospitalizacji, • działania niepożądane.
Wendelin G. et al., 2005	Badanie jednośrodkowe (Australia),	PEG w dawce 100 µg/kg podawany s.c. w 4 dniu po	N=5 (PEGF i FIL)	• wiek ≤ 18 r.ż., • rozpoznanie mięsaka Ewinga.	bd	• średni czas trwania ciężkiej neutropenii, • częstość występowania

¹ Patrz. Vose 2003 – Nie zaplanowano jako formalne badanie non-inferiority.

² Informacja z badania Fox 2009.

	randomizowane, z grupami skrzyżowanymi (cross-over) (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Sponsor: bd.	każdym cyklu chemioterapii. FIL w dawce 10 µg/kg podawany s.c. od 4 dnia po chemioterapii do czasu uzyskania ANC $\geq 1 \times 10^9/l$. Mediana iniekcji FIL na 1 cykl-6 (3-10). Pacjenci poddani chemioterapii (3tygodniowy cykl): przedoperacyjnie – 6 cykli VIDE (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd) oraz pooperacyjnie – 8 cykli VAI (winkrystyna, aktynomcyta, ifosfamid) oraz 7 cykli VAC (winkrystyna, aktynomcyta, cyklofosfamid).	ITT-6			gorączki neutropenicznej, • czas trwania epizodów gorączki neutropenicznej, • działania niepożądane.
--	---	---	-------	--	--	--

Zródło: Załącznik AW 42-48

Tabela charakterystyka badań włączonych do porównania skuteczności klinicznej filgrastymu (Neupogen®) z lenograstymem Granocyte®

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Ocenione punkty końcowe
			Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Gisselbrecht C. et al., 1997	Badanie III fazy randomizowane, bez zamaskowania (14 ośrodków klinicznych we Francji i Belgii) (superiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 3/5. Sponsor: Chugai-Rhone Poulenc.	LEN w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c. PLC Obie interwencje podawano od 6 do 13 dnia I cyklu, w kolejnych cyklach LEN podawano w sposób niezamaskowany. Pacjenci poddani wysokodawkowej (<i>dose-intensive</i>) terapii opartej na antracyklinach (2 cykle 2-tygodniowe).	N=82 (LEN) N=80 (PLC) ITT=162 (safety population=161).	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 16-55 z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarniczym w średnim lub wysokim stopniu wg Working Formulation i liczbą limfocytów $>2 \times 10^9/l$, ≥ 1 z następujących warunków: ogólny stan sprawności wg ECOG 2-4, ≥ 2 pozawęzłowe miejsca, nowotwór ≥ 10 cm w swoim największym wymiarze i zajęcie szpiku. liczba płytek krwi $>100 \times 10^9/l$ ($>50 \times 10^9/l$ u pacjentów z zajęciem szpikiem). 	bd	<ul style="list-style-type: none"> częstość wystąpienia neutropenii, częstość występowania gorączki neutropenicznej, wpływ na wzrost intensywności dawkowania cytostatyków.
Bui B.N. et al., 1995	Badanie III fazy randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem (Francja) (superiority).	LEN w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c. PLC Obie interwencje podawano od 4 do 13 dnia I cyklu. W kolejnych	N=22 (LEN) N=26 (PLC) ITT-48 (safety population).	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat, potwierdzony histologicznie mięsak (tkanki miękkie) w stadium miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym, 	<ul style="list-style-type: none"> możliwość leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii, wczesna neoplazja, przerzuty do mózgu lub niemierzalne zmiany jak przerzuty do kości czy wysięki jako jedyna lokalizacja nowotworu, 	<ul style="list-style-type: none"> częstość wystąpienia neutropenii, czas trwania neutropenii, częstość występowania gorączki neutropenicznej.

	<p>Podtyp badania: IIA Jakość badania wg Jadad: 4/5. Sponsor: Chugai-Rhone Poulec.</p>	<p>cyklach LEN podawano w sposób niezamaskowany.</p> <p>Pacjenci poddani terapii skojarzonej (MAID): mesna, doksorubicyna, ifosfamid, doksorubicyna (6 cykli).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 mierzalne miejsce nowotworowe, • wewnętrzny, pierwotny nowotwór, • ogólny stan sprawności wg WHO <2, • brak wcześniejszej chemioterapii i infekcji, • całkowita liczba neutrofilii >1,5x10⁹/l i liczba płytek krwi >100x10⁹/l, • kreatynina <1,5x górnej granicy normy, • poziom bilirubiny i enzymów wątrobowych <2x górnej granicy normy (4x górnej granicy normy w przypadku objęcia przerzutami wątroby), • dobre wyniki dla funkcji serca, ECG i ultrasonografii. 	<ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie wewnętrzne uniemożliwiające zaplanowanie chemioterapii, • trwające infekcje, • potrzeba leczenia kortykosteroidami lub pochodnymi pyrazolu. 	
<p>Chevallier B. et al., 1995</p>	<p>Badanie randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem (9 ośrodków we Francji) (superiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 4/5. Sponsor: bd.</p>	<p>LEN w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c.</p> <p>PLC</p> <p>Obie interwencje podawano od 6 do 15 dnia po chemioterapii indukcyjnej.</p> <p>Pacjenci poddani terapii neoadjuwantowej, wysokodawkowej (FEC-HD): fluorouracyl, epirubicyna, cyclophosphamid (4 cykle 3-tygodniowe).</p>	<p>N=61 (LEN)</p> <p>N=59 (PLC)</p> <p>ITT=120</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <65 lat, • ogólny stan sprawności wg WHO ≤2, • histologicznie potwierdzony inwazyjny jednostronny rak piersi, • objawy zapalne, które obejmują ≥1/3 piersi, • pacjenci nie musieli mieć wcześniejszej historii choroby, • brak wcześniejszego specyficznego leczenia, • liczba wielojadrazastych neutrofilii >2x10⁹/l, • liczba płytek krwi >150x10⁹/l, • poziom bilirubiny ≤35µmol/ i kreatyniny ≤130µmol/, • brak przerzutów, • funkcja serca w normie . 	<ul style="list-style-type: none"> • jakikolwiek inny nowotwór inwazyjny, • obecność innej poważnej choroby współistniejącej, • niekontrolowane trwające infekcje. 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania gorączki neutropenicznej, • ryzyko hospitalizacji, • ryzyko antybiotykoterapii, • przeżycie chorych.
<p>Gebbia V. Et al. 1993</p>	<p>Badanie superiority. Podtyp badania: IIA . Jakość badania wg Jadad: bd. Sponsor: bd.</p>	<p>LEN w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c.</p> <p>PLC</p> <p>Pacjenci poddani różnym schematom terapii.</p>	<p>bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • guzy lite w stadium zaawansowanym. 		<ul style="list-style-type: none"> • częstość wystąpienia neutropenii, • czas trwania neutropenii, • częstość występowania gorączki neutropenicznej.

Źródło: Załącznik AW 49-51

5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Zwrócono natomiast uwagę na następujące ograniczenia:

- Podstawowym ograniczeniem analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa filgrastymu w przedmiotowym wskazaniu **był brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego** ocenianego preparatu z lenograstymem (ograniczenie wskazane przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego). Ponadto nie przeprowadzono porównania pośredniego. W przedłożonym opracowaniu przeprowadzono analizę opisową zestawiając wyniki dotyczące skuteczności klinicznej filgrastymu w porównaniu z placebo z wynikami badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne lenograstymu w odniesieniu do placebo. Zdaniem autorów przedłożonych analiz, weryfikacja odnalezionych badań klinicznych na podstawie publikacji w postaci pełnych tekstów nie przyniosła rezultatów w postaci wyodrębnienia badań spełniających określone kryteria włączenia do porównania pośredniego.

Referencyjne badania kliniczne charakteryzowały się dużą heterogenicznością, która dotyczyła m.in. analizowanych populacji z rozpoznaniem różnych typów nowotworów, zastosowania schematów chemioterapii, które odznaczają się różnym potencjałem mielosupresyjnym.

Metaanaliza wartości szans wystąpienia gorączki neutropenicznej w badaniach w badaniach lenograstymu (Gisselbrecht C. et al. 1997, Bui B.N. et al. 1995, Chevalier B. et al. 1995, Gebbia V. et al. 1993) wykazała heterogenność wyników (Q Cochrane = 0,0001). Z tego względu nie przeprowadzono porównania pośredniego lenograstymu i filgrastymu. Autorzy analiz nie rozważyli natomiast możliwości wykonania porównania pośredniego za pomocą innych metod np. MTC. Należy mieć jednak na uwadze, iż wykonanie takiego porównania pośredniego będzie również obciążone ryzykiem bardzo dużej niepewności. Również przedstawione opisowe porównanie obciążone jest ograniczeniami metodycznymi oraz ryzykiem błędu systematycznego wynikającym z różnic w rozłożeniu czynników prognostycznych w grupach. Brak porównania bezpośredniego w ramach pojedynczego badania klinicznego wiąże się z ryzykiem wystąpienia błędu metodologicznego, który może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników.

- Proces wyszukiwania w anglojęzycznych medycznych bazach danych opisano nie podając informacji o użyciu desktyptorów, posługiwano się polskimi nazwami substancji („filgrastym”, „pegfilgrastym”), nie uwzględniono ich angielskich odpowiedników, wyjątkiem jest „lenograstym”, który użyto w języku angielskim.
- Nie podano informacji o kryteriach wykluczenia badań z AEK. Kryteria te powinny być opisane w szczegółowym protokole w oparciu o który prowadzi się selekcję danych i który jest opracowany przed przystąpieniem do zestawiania danych. Jednak zestawiono tabelarycznie przyczyny wykluczenia poszczególnych badań z analizy.
- Przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, jednak nie podano przyczyn wykluczenia doniesień naukowych w kolejnych fazach selekcji.
- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Neupogen[®] jest wskazany m.in. w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem **przewlekłej** białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). Autorzy opracowania przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny wykluczyli natomiast badania kliniczne w których badano skuteczność Neupogenu[®] u pacjentów z ostrą białaczką szpikową np. badania Heil G et al., Godwin JE et al., Larson RA et al., Sierra J et al.. Zaproponowane kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego nie obejmowały także badań gdzie komparatorem był brak leczenia. Nie włączono ich zatem do analizy np. jako informacji dodatkowych.
- Tylko w 2 RCT – Green 2003 oraz Vogel 2005 stosowano zarejestrowaną dawkę leku, czyli 6 mg, w pozostałych badaniach zastosowano dawkę 100 µg/mg.
- W przedstawionej analizie klinicznej nie umieszczono wyników badania porównującego bezpośrednio filgrastym i lenograstym (Bönig et al. 2001). Wyniki tego badania zostaną przedstawione w pkt. 5.1.3.1.2 niniejszego raportu *Inne odnalezione informacje*. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to badanie typu cross-over o niskiej wiarygodności (w skali Jadad otrzymało tylko 1 pkt) jednak jest jedyną odnalezioną pracą porównującą bezpośrednio obie interwencje.

- W odniesieniu do porównania referencyjnego preparatu filgrastymu tj. Neupogenu® z preparatem biopodobnym - Zarzio® wyniki przedstawione w publikacji (Gascon et al. 2010) charakteryzują się niską wiarygodnością ponieważ dotyczą badań I fazy przeprowadzonych w grupach zdrowych ochotników, na podstawie których można wnioskować jedynie o relacji analizowanych preparatów w zakresie właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Z kolei, wyniki uzyskane w badaniu III fazy bez grupy kontrolnej autorzy publikacji Gascon et al 2010 odnieśli do wyników badań Holmes et al. 2002b i Green et al. 2003, natomiast wiarygodność takiego zestawienia jest mocno ograniczona.
- W badaniach Holmes et al. 2002b i Green et al. 2003 zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT- co mogło wpłynąć na sumaryczny wynik meta-analiz zarówno tych wykonanych w ramach opracowania, jak i tych przedstawionych w opracowaniach wtórnych.
- Należy również podkreślić, że 2 badania (Grigg et al. 2003, Vose et al. 2003) dotyczące chorych z chłoniakami były próbami klinicznymi II fazy, które charakteryzowały się małą liczebnością, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej, zarówno wyniki pierwotne przedstawione w badaniach, jak i wyniki przeprowadzonych metaanaliz. Różnice pomiędzy analizowanymi preparatami G-CSF raportowane w tych badaniach były słabiej zaznaczone niż w przypadku wyników uzyskanych dla analogicznych punktów końcowych w badaniach III fazy, które obejmowały duże populacje pacjentów.
- W badaniu Crawford J. et al., 1991 zastosowano technikę prób skrzyżowanych tj. do czasu wystąpienia gorączki neutropenicznej kontynuowano podawanie filgrastymu lub placebo w sposób podwójnie zamaskowany, natomiast w przypadku rozpoznania gorączki nie już kończący neutropenicznej, chorzy z grupy kontrolnej, w której stosowano placebo w kolejnym cyklu chemioterapii mogli otrzymywać filgrastym w sposób niezamaskowany.

Źródło: Załącznik AW – 5, 52

5.1.3. Wyniki analizy klinicznej

5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

5.1.3.1.1. Informacje z raportu

FILGRASTYM VS PLACEBO

Profilaktyczne zastosowanie filgrastymu (Neupogen®)

Tab. Wyniki analizy skuteczności klinicznej filgrastymu w porównaniu z placebo (profilaktyka neutropenii)

Punkt końcowy	Publikacja	n/N (%)		RR (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy	NNT
		FIL	PL			
Występowanie ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii (<0,5x10 ⁹ /l)	Crawford J. et al., 1991	78/93 (84%)	100/102 (98%)	0,86 (0,77; 0,94)	p=0,001	8 (95% CI: 5-17)
Wystąpienie gorączki neutropenicznej* w I cyklu	Crawford J. et al., 1991	26/92 (28%)	58/102 (57%)	0,50 (0,34; 0,71)	p<0,001	bd
	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	13/65 (20%)	26/64 (41%)	0,49 (0,28; 0,85)	p<0,012	5 (95% CI: 3 – 21)
Co najmniej jeden epizod gorączki neutropenicznej – łącznie w czasie	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	17/65 (26%)	34/64 (53%)	0,49 (0,30; 0,77)	p<0,002	bd
Hospitalizacja z powodu wystąpienia gorączki neutropenicznej w I cyklu; Konieczność hospitalizacji z powodu infekcji	Crawford J. et al., 1991	24/92 (26%)	56/102 (55%)	0,47 (0,32; 0,69)	p<0,001	bd
	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	25/65 (39%)	37/64 (58%)	0,66 (0,45; 0,96)	p<0,04	6 (95% CI: 3 – 49)
Mikrobiologiczne	Trillet-Lenoir V. et	13/65	21/64	0,61	p=0,101	bd

rozpoznanie infekcji	al., 1993	(20%)	(33%)	(0,33; 1,09)		
Redukcja stosowanych dawek leków cytotoksycznych	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	19 (29%)	39 (61%)	0,47 (0,31; 0,77)	p<0,001	4 (95% CI: 3 – 7)
Konieczność dożylnego podawania antybiotyku	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	24 (37%)	37 (58%)	0,64 (0,43; 0,92)	p<0,02	5 (95% CI: 3 – 28)
Punkt końcowy	Publikacja	Liczba dni [mediana]		różnica (mediana) [95% CI dla średniej]	Istotność statystyczna różnicy	
		FIL	PL			
Mediana czasu trwania neutropenii w cyklu I (dni)	Crawford J. et al., 1991	3,0 (n=86)	6,0 (n=94)	bd**	P <0,001	
Czas trwania gorączki neutropenicznej w I cyklu	Crawford J. et al., 1991	4,0 (n=25)	5,0 (n=57)	bd**	p>0,05	
Czas trwania ciężkiej neutropenii we wszystkich cyklach (ANC<1,0x10 ⁹ /l)	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	6 (n=65)	15 (n=64)	bd**	p<0,001	

*gorączka neutropeniczna – redukcja ANC wraz z podwyższeniem temperatury ciała $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$

** średnia różnica między grupami niemożliwa do oszacowania ze względu na brak podanych wartości odchylenia/błędu standardowego lub zakresu.

Wyniki badań porównujących zastosowanie filgrastymu w porównaniu do placebo w profilaktyce wystąpienia neutropenii wykazały, iż zastosowanie filgrastymu wiązało się ze znamiennej redukcją ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz skróceniem czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii. Ponadto w badaniu klinicznym Crawford J. et al., 1991 wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść filgrastymu w odniesieniu do placebo odnośnie ryzyka rozwoju ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii. Stosowanie filgrastymu w dobowej dawce wynoszącej 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ znamienne wpłynęło na redukcję częstości hospitalizacji oraz konieczności dożylnego stosowania antybiotyków z powodu wystąpienia ciężkiej neutropenii z gorączką (Trillet-Lenoir V. et al., 1993). W referencyjnym badaniu klinicznym wykazano również, że podawanie filgrastymu zmniejsza ryzyko konieczności redukcji dawek leków cytostatycznych stosowanych w ramach chemioterapii (Trillet-Lenoir V. et al., 1993).

Czas przeżycia całkowitego (Crawford J. et al., 1991) w grupie chorych otrzymujących preparat G-CSF wynosił 12,2 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów, którym podawano placebo parametr ten wyniósł 11,4 miesiąca. W czasie trwania badania klinicznego zmarło łącznie 17 pacjentów (z jakichkolwiek przyczyn), z których 8 otrzymywało filgrastym, natomiast 9 – placebo. Raportowane różnice między grupami **nie były statystycznie istotne**.

Mediana przeżycia całkowitego (Trillet-Lenoir V. et al., 1993) w grupie pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca o charakterze rozsiały wynosiła 8,9 oraz 9,5 miesiąca, odpowiednio w grupie kontrolnej oraz grupie badanej otrzymującej filgrastym. W przypadku pacjentów z chorobą ograniczoną, mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 13,9 miesiąca w grupie badanej otrzymującej filgrastym oraz 12,8 miesiąca w grupie chorych, którym podawano placebo. Raportowane różnice **nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej**.

Wyniki metaanalizy badań Crawford J. et al., 1991; Trillet-Lenoir V. et al., 1993

Punkt końcowy	Publikacja	n/N (%)		RR (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy
		FIL	PL		
Wystąpienie gorączki neutropenicznej* w I cyklu	Crawford J. et al., 1991	26/92 (28%)	58/102 (57%)	RR = 0,50 (95% CI: 0,36; 0,67)	p < 0,0001
	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	13/65 (20%)	26/64 (41%)		
Hospitalizacja z powodu wystąpienia gorączki neutropenicznej w I cyklu; Konieczność hospitalizacji z powodu infekcji	Crawford J. et al., 1991	24/92 (26%)	56/102 (55%)	RR = 0,55 (95% CI: 0,42; 0,72)	p < 0,0001
	Trillet-Lenoir V. et al., 1993	25/65 (39%)	37/64 (58%)		

*zmniejszenie całkowitej liczby neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ oraz wzrost temperatury ciała $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały **znamiennej statystycznie różnicę** między grupami na **korzyść podawania filgrastymu** w odniesieniu do placebo w przypadku takich punktów końcowych jak wystąpienie gorączki neutropenicznej w I cyklu oraz hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej.

Terapeutyczne zastosowanie filgrastymu (Neupogen®)

Tab. Wyniki analizy skuteczności klinicznej filgrastymu w porównaniu z placebo (terapia neutropenii)

Punkt końcowy	Publikacja	n/N (%)		RR (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy	NNT
		FIL	PL			
Konieczność hospitalizacji z powodu infekcji	Hartman L.C. et al., 1997	8/71 (11%)	9/67 (13%)	0,84 (0,35; 1,99)	p=0,70	
Punkt końcowy	Publikacja	Liczba dni [mediana]		różnica (mediana) [95% CI dla średniej]	Istotność statystyczna różnicy	
		FIL	PL			
Mediana czasu hospitalizacji z powodu infekcji (dni)	Hartman L.C. et al., 1997	6 (2–21) (n=71)	5 (4–23) (n=67)	bd*	p>0,05	
Mediana czasu podawania dożylnych antybiotyków (dni)	Hartman L.C. et al., 1997	5 (1–8) (n=71)	5 (0–12) (n=67)	bd*	p>0,05	

*średnia różnica między grupami niemożliwa do oszacowania ze względu na brak podanych wartości odchylenia/błędu standardowego lub zakresu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem filgrastymu a placebo w takich punktach końcowych jak: konieczność hospitalizacji z powodu infekcji oraz mediana czasu hospitalizacji z powodu infekcji. W przypadku mediany czasu podawania dożylnych antybiotyków różnica między grupami była niemożliwa do oszacowania ze względu na zbyt małą moc statystyczną.

Źródło: Załącznik AW - 5

NEUPOGEN® VS ZARZIO®

Porównanie właściwości farmakodynamicznych oraz farmakokinetycznych

W badaniach I fazy brało udział łącznie 146 zdrowych ochotników, którzy otrzymywali preparat Zarzio® lub Neupogen® metodą naprzemienną.

Analiza farmakodynamiczna wskazała **na brak znamienych różnic** pomiędzy porównywanymi biopodobnymi preparatami filgrastymu, w zakresie wszystkich ocenianych parametrów tj. wpływu na szybkość mobilizacji szpikowych komórek CD34+ oraz kinetykę wzrostu całkowitej ilości neutrofilów we krwi obwodowej (ANC). Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zależności od zastosowanej dawki preparatu Zarzio® ani drogi jego podania (podskórnie lub dożylnie).

Wystąpienie ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej

Do badania III fazy włączono 170 pacjentek z rakiem piersi.

Projekt badania nie zakładał grupy kontrolnej w związku z powyższym autorzy publikacji Gascon et al. 2010 zestawili uzyskane wyniki z wynikami badań Holmes et al. 2002b oraz Green et al. 2003.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Zarzio® względem Neupogenu® była już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej. W nieniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia dokładna ocena skuteczności klinicznej zostanie omówiona w pkt. 5.1.3.1.2. Pełen raport w tej sprawie stanowi załącznik AW 53 do niniejszego dokumentu.

Źródło: Załącznik AW - 5, 53

FILGRASTYM VS PEGFILGRASTYM

Tab. Porównanie skuteczności klinicznej filgrastymu z pegfilgrastymem

Punkt końcowy	Publikacja	Dawka PEGF/ cykl leczenia	n/N (%)		RR (95% CI)	Istotność statystyczna na różnicy	NNT/NNH
			FIL	PGF			
Wystąpienie ciężkiej neutropenii (< 0,5x10 ⁹ /l)	Holmes F.A. et al. 2002a	30µg/kg (I cykl)	19/25 (76%)	18/19 (95%)	0,80 (0,59; 1,05)	p>0,05	ns
		60µg/kg (I cykl)	19/25 (76%)	54/60 (90%)	0,84 (0,62; 1,02)	p>0,05	ns

		100 µg/kg (I cykl)	19 (76%)	34 (74%)	1,03 (0,74; 1,35)	p>0,05	ns
	Holmes F.A. et al., 2002b	I cykl (100 µg/kg)	116/147 (79%)	114/149 (77%)	1,02 (0,90; 1,16)	p>0,05	ns
		II cykl (100 µg/kg)	81/147 (56%)	63/149 (45%)	na*	p=0,058	ns
		III cykl (100 µg/kg)	86/147 (60%)	51/149 (37%)	na*	p<0,001	bd
		IV cykl (100 µg/kg)	78/147 (55%)	62/149 (45%)	na*	p=0,094	ns
	Green M.D. et al., 2003	I cykl (6mg)	62/75 (83%)	67/77 (84%)	0,95 (0,82; 1,09)	p>0,05	ns
		II cykl (6mg)	40/74 (54%)	43/76 (57%)	0,95 (0,71; 1,27)	p>0,05	ns
		III cykl (6mg)	39/73 (53%)	42/75 (56%)	0,95 (0,71; 1,28)	p>0,05	ns
		IV cykl (6mg)	34/70 (49%)	38/74 (51%)	0,94 (0,68; 1,31)	p>0,05	ns
	Vose J.M. et al., 2003	I cykl (100 µg/kg)	21/31 (68%)	20/29 (69%)	0,98 (0,68; 1,41)	p>0,05	ns
		II cykl (100 µg/kg)	10/28 (36%)	5/22 (23%)	1,57 (0,66; 3,95)	p>0,05	ns
Występowanie gorączki neutropenicznej	Holmes F.A. et al. 2002a	30µg/kg (I cykl)	1/25 (4%)	4/19 (21%)	0,19 (0,03; 1,15)	p>0,05	ns
		60µg/kg (I cykl)	1/25 (4%)	5/60 (8%)	0,48 (0,07; 2,84)	p>0,05	ns
		100 µg/kg (I cykl)	1/25 (4%)	3/19 (7%)	0,57 (0,08; 4,00)	p>0,05	ns
	Holmes F.A. et al. 2002b	I cykl (100µg/kg)	18/147 (12,2%)	11/149 (7,4%)	1,66 (0,82; 3,35)	p=0,174	ns
		I-IV cykl (100µg/kg)	27/147 (18,4%)	14/149 (9,4%)	1,95 (1,08; 3,56)	p=0,029	NNH 12 (95% CI: 6 – 90)
	Green M.D. et al., 2003	I cykl (6mg)	11/75 (14,7%)	7/77 (9,09%)	1,61 (0,68; 3,85)	p>0,05	ns
		I-IV cykl (6mg)	15/75 (20%)	10/77 (13%)	1,54 (0,75; 3,18)	p>0,05	ns
	Vose J.M. et al., 2003	I –IV cykl (100 µg/kg)	6/31 (19%)	6/29 (21%)	0,93 (0,35; 2,49)	p>0,05	ns
	Grigg A. et al., 2003	60 µg/kg	1/13 (8%)	4/13 (31%)	0,25 (0,03; 1,95)	p=0,19	ns
		100 µg/kg	1/13 (8%)	0/14 (0%)	3,00 (0,13; 67,51)	p=0,49	ns
Hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej	Green M.D. et al., 2003	6mg	23/75 (31%)	14/77 (18%)	1,69 (0,95; 3,02)	p>0,05	ns
Antybiotykoterapia z powodu gorączki neutropenicznej	Green M.D. et al., 2003	6mg	16/75 (21%)	13/77 (17%)	1,26 (0,66; 2,42)	p>0,05	ns
Punkt końcowy	Publikacja	Dawka PEGF/ cykl leczenia	Liczba dni [mediana]		różnica (mediana) [95% CI dla średniej]	Istotność statystyczna różnicy	
			FIL	PEGF			
Czas trwania neutropenii o 4 stopniu nasilenia	Holmes F.A. et al. 2002a	30µg/kg (I cykl)	1,6 ± 1,3 n=25	2,7 ± 1,3 n=19	-1,10 (-1,88; -0,32)	p=0,005	
		60µg/kg (I cykl)	1,6 ± 1,3 n=25	2,0 ± 1,2 n=60	-0,40 (-0,99; 0,19)	p=0,19	
		100µg/kg (I cykl)	1,6 ± 1,3 n=25	1,3 ± 1,1 n=46	0,30 (-0,30; 0,90)	p=0,33	
	Holmes F.A. et al. 2002b	I cykl (100µg/kg)	1,8 ± 1,4 n=147	1,7 ± 1,5	0,1 (-0,36; 0,30)	p>0,05	
		II cykl (100µg/kg)	1,1 ± 1,1 n=147	0,7 ± 0,9 n=149	-0,4 (-0,64; -0,17)	p=0,001	
III cykl		1,2 ± 1,4	0,6 ± 0,9	-0,6	p<0,001		

		(100µg/kg)	n=147	n=149	(-0,91; -0,36)	p=0,019
		IV cykl (100µg/kg)	1,3 ± 1,5 n=147	0,9 ± 1,2 n=149	-0,4 (-0,71; -0,07)	
Green M.D. et al., 2003	I cykl (6mg)	1,6 ± 1,1	1,8 ± 1,4	0,2 (-0,15; 0,63)	p>0,05	
	II cykl (6mg)	0,9 ± 1,0	1,1 ± 1,2	0,20 (-0,20; 0,47)	p>0,05	
	III cykl (6mg)	0,9 ± 1,1	1,1 ± 1,2	0,20 (-0,20; 0,51)	p>0,05	
	IV cykl (6mg)	1,0 ± 1,3	1,0 ± 1,1	0,00 (-0,39; 0,39)	p>0,05	
	Vose J.M. et al., 2003	I cykl (100 µg/kg)	2,4 ± 2,7	2,8 ± 2,6	0,40 (-0,95; 1,81)	p>0,05
		II cykl (100 µg/kg)	0,6 ± 1,1 (n= 28)	0,4 ± 0,9 n= 22	-0,20 (-0,73; 0,44)	p=0,058
	Grigg A. et al., 2003	I cykl (100 µg/kg)	0,8 ± 1,2 (n=13)	1,5 ± 1,0 (n=14)	-0,70 (-1,54; 0,14)	p=0,10
		I cykl (60 µg/kg)	0,8 ± 1,2	2,2 ± 1,2	-1,40 (-2,32; -0,48)	p=0,003
Czas do wzrostu ANC ≥ 2,0 x 10 ⁹ /l (dni)	Holmes F.A. et al. 2002a	30µg/kg	9,4 (n=25)	11,0 (n = 19)	bd** (0,20; 3,34)	p<0,05
		60µg/kg		10,3 (n=60)	bd** (0,06; 1,66)	p<0,05
		100 µg/kg		9,5 (n=46)	bd** (-0,81; 0,93)	p>0,05
	Holmes F.A. et al. 2002b	100 µg/kg	9,7 (n=147)	9,3 (n=149)	-0,40 (-0,88; 0,08)	p>0,05
	Vose J.M. et al., 2003	100 µg/kg	15 (n=31)	16 (n=29)	bd (-0,84; 3,07)	p>0,05

*na – niemożliwe do oszacowania ze względu na brak danych dotyczących całkowitej liczby pacjentów poddanych kolejnym cyklom chemioterapii

**w publikacji brak danych dotyczących wartości średniej różnicy między grupami oraz brak danych SD/SE umożliwiających oszacowanie wartości MD

W większości punktów końcowych raportowano brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami, którym podawano filgrastym i pegfilgrastym. Różnice odnotowano natomiast w:

- **Wystąpieniu neutropenii** – badanie Holmes 2002b (wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pegfilgrastymu w dawce 100 µg/kg **ale tylko w III cyklu chemioterapii**)
- **Wystąpieniu gorączki neutropenicznej** - badanie Holmes 2002b (wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pegfilgrastymu w dawce 100 µg/kg, I-IV cykl)
- **Czas trwania neutropenii** - znamiennej różnicę na korzyść podawania pegfilgrastymu (100µg/kg) w badaniu Holmes et al. 2002b obserwowano w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie kolejnych 3 cykli chemioterapii (II-IV). Większą skuteczność pegfilgrastymu ale tylko w I cyklu wykazano w badaniu Grigg et al. 1997. W badaniu Holmes 2002a wykazano istotną statystycznie różnicę po stronie filgrastymu ale tylko w I cyklu leczenia.

Metaanaliza wyników pierwotnych badań klinicznych porównujących skuteczność filgrastymu z pegfilgrastymem

Punkt końcowy	Publikacja	n/N (%)		RR (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy
		FIL	PEGF		
Wystąpienie gorączki neutropenicznej w I cyklu chemioterapii - populacja chorych z rakiem piersi	Holmes F.A. et al. 2002a,	1/25	3/46	RR = 1,53 (95% CI: 0,90 - 2,62)	p = 0,12
	Holmes F.A. et al., 2002b	18/147	11/149		
	Green M.D. et al., 2003	11/75	7/77		
Wystąpienie ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii - populacja chorych z rakiem piersi	Holmes F.A. et al. 2002a,	19/25	34/46	RR = 1,00 (95% CI: 0,92 - 1,10)	p = 0,92
	Holmes F.A. et al., 2002b	116/147	114/149		
	Green M.D. et al., 2003	62/75	67/77		

Wystąpienie gorączki neutropenicznej w czasie chemioterapii (wszystkie cykle łącznie) - populacja chorych z rakiem piersi	Holmes F.A. et al., 2002b	14/149	27/147	RR = 0,56 (95% CI: 0,35; 0,89)	p = 0,015
	Green M.D. et al., 2003	10/77	15/75		
Wystąpienia gorączki neutropenicznej - populacji chorych z chłoniakiem	Vose J.M. et al., 2003	6/31	6/29 ^a	RR = 1,10 (95% CI: 0,42 - 2,85)	p = 0,83
	Grigg A. et al., 2003	1/13	0/13 ^b		
Punkt końcowy	Publikacja FIL	Liczba dni [mediana]		różnica (mediana) [95% CI dla średniej]	Istotność statystyczna różnicy
		FIL	PEGF		
Czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii - populacja chorych z rakiem piersi	Holmes F.A. et al. 2002a,	1,6 (1,3)	1,3 (1,1)	WMD = 0,03 (95% CI: -0,21; 0,26);	p = 0,82
	Holmes F.A. et al., 2002b	1,8 (1,4)	1,7 (1,5)		
	Green M.D. et al., 2003	1,6 (1,1)	1,8 (1,4)		
Czas trwania ciężkiej neutropenii w populacji chorych z chłoniakiem w I cyklu chemioterapii	Vose J.M. et al., 2003	2,4 (2,7)	2,8 (2,6)	WMD = -0,62 (95% CI: -1,33; 0,10)	p = 0,10
	Grigg A. et al., 2003	0,8 (1,2)	1,5 (1,0)		

^a częstość występowania gorączki neutropenicznej w I i II cyklu chemioterapii

^b częstość występowania gorączki neutropenicznej w czasie wszystkich cykli chemioterapii łącznie

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al., 2002b, Green M.D. et al., 2003 potwierdziła **brak znamiennej różnicy** między stosowaniem filgrastymu a pegfilgrastymu w populacji pacjentek z rakiem piersi w odniesieniu do: **ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w trakcie I cyklu** chemioterapii (RR = 1,00; 95% CI: 0,92; 1,10; p=0,92) oraz czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii (WMD = 0,03; 95% CI: -0,21; 0,26; p=0,82).

Brak znamienych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami G-CSF wykazano ponadto w metaanalizie wyników badań obejmujących pacjentów z chłoniakiem niezziarniczym lub ziarnicą złośliwą poddanych chemioterapii CHOP lub ESHAP Vose J.M. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003 w odniesieniu do **czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii** (WMD = -0,62; 95% CI: -1,33; 0,10; p=0,10).

Metaanaliza wyników badań Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al., 2002b, Green M.D. et al., 2003 w odniesieniu do ryzyka **wystąpienia gorączki neutropenicznej w czasie I cyklu chemioterapii** wykazała **brak znamiennej różnicy** pomiędzy podawaniem pegfilgrastymu, a stosowaniem wielokrotnych iniekcji filgrastymu w populacji chorych z rakiem piersi i otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną (RR = 1,53; 95% CI: 0,90; 2,62; p=0,12).

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań Vose J.M. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003 obejmujących populacje pacjentów z chłoniakami również wykazała **brak statystycznie istotnej różnicy** między grupami w przypadku oceny **ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej** (RR = 1,10; 95% CI: 0,42; 2,85; p=0,83).

Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazał na **statystycznie istotną różnicę** pomiędzy grupami na korzyść pegfilgrastymu tylko w odniesieniu do **ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej** w czasie wszystkich cykli chemioterapii łącznie (RR = 0,56; 95% CI: 0,35; 0,89; p=0,015) w badaniach Holmes F.A. et al., 2002b Green M.D. et al., 2003 (populacja chorych z rakiem piersi poddanych chemioterapii docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną).

FILGRASTYM VS PEGFILGRASTYM (populacja pediatryczna)

W 2 badaniach (Fox E. et al., 2009, Wendelin G. et al., 2005) bezpośrednio porównujących filgrastym z pegfilgrastym populację pediatryczną z mięsakami poddaną chemioterapii mielosupresyjnej **nie wykazano znamienych różnic** w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii oraz ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (Fox E. et al., 2009) oraz odnośnie czasu trwania neutropenii 4 stopnia, a także częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej w trakcie pierwszych 6 cykli chemioterapii wielolekowej (Wendelin G. et al., 2005).

FILGRASTYM VS LENOGRASTYM

W ramach przeszukiwania medycznych baz danych autorzy analizy podmiotu odpowiedzialnego nie odnaleźli badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo filgrastymu z le nograstymem w analizowanym wskazaniu.

Zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator w odniesieniu do analizowanych preparatów G-CSF (filgrastym vs le nograstym). W trakcie przeglądu systematycznego baz danych poszukiwano badań klinicznych, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównania pośredniego za pomocą tzw. wspólnego komparatora tj. placebo (ponieważ odnaleziono 2 badania o wysokiej wiarygodności dla porównania filgrastymu właśnie z placebo w grupie kontrolnej).

Zidentyfikowano 4 próby kliniczne Gisselbrecht C. et al. 1997, Bui B.N. et al. 1995, Chevalier B. et al. 1995, Gebbia V. et al. 1993, w ramach których porównywano efekty kliniczne le nograstymu z placebo w populacji pacjentów z guzami litymi lub chłoniakami, którzy otrzymywali chemioterapię mielosupresyjną.

Tabela Charakterystyka badań klinicznych odnalezionych dla potrzeb porównania pośredniego.

Badanie	Crawford [1], Trillet-Lenoir [2]	Gisselbrecht C. et al. 1997	Bui B.N. et al. 1995	Chevalier B. et al. 1995	Gebbia V. et al. 1993
Interwencja kontrola	[1] filgrastym (n=93) lub placebo (n=102); [2] filgrastym (n=65) lub placebo (n=64); od 2. do 14. dnia każdego cyklu	le nograstym (n=82) lub placebo (n=80); od 6 do 13 dnia I cyklu, w kolejnych cyklach podawano le nograstym w sposób niezamaskowany	le nograstym lub placebo (n=48); od 4 do 13 dnia I cyklu, w kolejnych cyklach podawano le nograstym w sposób niezamaskowany	le nograstym lub placebo od 6 do 15 dnia po chemioterapii indukcyjnej	le nograstym lub placebo
Nowotwór	Drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym lub ograniczonym	Chłoniak niezziarniczny o agresywnym przebiegu (NHL)	Mięsak (tkanki miękkie) w stadium miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym	Rak piersi jednostronny, zapalny, nieprzerzutowy	Guzy lite w stadium zaawansowanym
Terapia	Cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, do 6 cykli 3-tygodniowych	Terapia wysokodawkowa (<i>dose-intensive</i>); oparta na antracyklinach; 2 cykle 2-tygodniowe	Terapia skojarzona (MAID): mesna, doksorubicyna, ifosfamid, doksorubicyna (MAID); 6 cykle	Terapia neoadjuwantowa, wysokodawkowa (FEC-HD): fluorouracyl, epirubicyna, cyclophosphamid; 4 cykle 3-tygodniowe	Różne schematy
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zamaskowaniem, III fazy	Randomizowane, bez zamaskowania, III fazy	Randomizowane z podwójnym zamaskowaniem, III fazy	Badanie randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem	Badanie randomizowane
Punkty końcowe	wystąpienie ciężkiej neutropenii, częstość gorączki neutropenicznej, ryzyko hospitalizacji, ryzyko antybiotykoterapii,	wystąpienie neutropenii, częstość gorączki neutropenicznej, wpływ na wzrost intensywności dawkowania cytostatyków	wystąpienie neutropenii, czas trwania neutropenii, częstość gorączki neutropenicznej	częstość gorączki neutropenicznej, ryzyko hospitalizacji, ryzyko antybiotykoterapii, przeżycie chorych	wystąpienie neutropenii, czas trwania neutropenii, częstość gorączki neutropenicznej

Referencyjne badania kliniczne charakteryzowały się dużą heterogenicznością, która dotyczyła m.in. analizowanych populacji z rozpoznaniem różnych typów nowotworów, co może mieć istotny wpływ na nasilenie i rozwój neutropenii oraz jej powikłań. Najbardziej istotne różnice, stanowiące przeciwwskazanie do przeprowadzenia porównania pośredniego, dotyczyły zastosowanych schematów chemioterapii, które odznaczają się różnym potencjałem mielosupresyjnym, który w znacznym stopniu wpływa na uzyskane wyniki w odniesieniu do profilaktycznego zastosowania preparatów G-CSF. Metaanaliza wartości szans wystąpienia gorączki neutropenicznej w badaniach Gisselbrecht C. et al. 1997, Bui B.N. et al. 1995, Chevalier B. et al. 1995, Gebbia V. et al. 1993 wykazała heterogeniczność wyników (Q Cochrane = 0,0001). Z tego względu autorzy analiz wnioskodawcy odstąpili od wykonania porównania pośredniego.

Przedstawiono natomiast analizę opisową wyników referencyjnych badań klinicznych, dotyczących porównania filgrastymu z placebo (Crawford J. et al., 1991, Trillet-Lenoir V. et al., 1993) oraz lenograstymu z placebo (Gisselbrecht C. et al. 1997, Bui B.N. et al. 1995, Chevalier B. et al. 1995, Gebbia V. et al. 1993) w analizowanym wskazaniu.

Tabela wyników badań oceniających zastosowanie filgrastymu i pegfilgrastymu względem placebo

	Crawford [1], Trillet-Lenoir [2]		Gisselbrecht C. et al. 1997		Bui B.N. et al. 1995		Chevalier B. et al. 1995		Gebbia V. et al. 1993	
	FIL	PLC	LEN	PLC	LEN	PLC	LEN	PLC	LEN	PLC
Wystąpienie gorączki neutropenicznej	28% [1] 20% [2]	57% [1] 41% [2]	81,5%	82,5 %	23% (I cykl)	58% (I cykl)	59%	71,2%	18%	24%
Wystąpienie ciężkiej neutropenii w I cyklu	84% [1]	98% [1]	52%	75%	-	-	-	-	-	-
Czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu	3,0 [1] 6* [2]	6,0 [1] 15* [2]	2 dni (MD)	6 dni (MD)	0 dni (MD)	5 dni (MD)	2 dni (MD)	5 dni (MD)	4,8 dnia (średnia)	8,2 dnia (średnia)
Częstość hospitalizacji	26% [1] 39% [2]	55% [1] 58% [2]	-	-	18%	35%	-	-	-	-
Czas trwania hospitalizacji	-	-	-	-	5 dni (MD)	8 dni (MD)	3,7 dnia (średnia)	8,3 dnia (średnia)	-	-
Antybiotykoterapia (i.v.)	37% [2]	58% [2]	-	-	-	-	-	-	-	-
Czas trwania antybiotykoterapii	-	-	-	-	-	-	3,4 dnia (średnia)	6,7 dnia (średnia)	-	-

* w czasie całego okresu leczenia cytostatycznego

MD - mediana

W zestawieniu wyników z referencyjnych badań klinicznych autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego zwrócili uwagę na niski odsetek (28%; 20%) pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących filgrastym oraz chemioterapię CDE, u których wystąpiła **gorączka neutropeniczna** (Crawford J. et al., 1991, Trillet-Lenoir V. et al., 1993) w odniesieniu do pozostałych badań dotyczących porównania lenograstymu z placebo, a w szczególności badania Gisselbrecht C. et al. 1997, gdzie odsetek chorych ze złośliwym chłoniakiem niezaiarnicznym, u których raportowano gorączkę neutropeniczną sięgnął 80%. Przy czym należy zaznaczyć iż populacje obu badań różniły się znacząco. W badaniach filgrastymu byli to pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca a w badaniach lenograstymu byli to pacjenci z chłoniakiem niezaiarnicznym o agresywnym przebiegu (NHL).

Wysoki wskaźnik występowania gorączki neutropenicznej na poziomie blisko 60% obserwowano również w przypadku podawania lenograstymu w czasie neoadjuwantowej chemioterapii zapalnego raka piersi Chevalier B. et al. 1995. Zbliżoną częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano w badaniach filgrastymu (Crawford J. et al., 1991, Trillet-Lenoir V. et al., 1993) oraz badaniu Bui B.N. et al. 1995 obejmującym chorych z mięsakiem i poddanych chemioterapii MAID, a także w badaniu Gebbia V. et al. 1993, gdzie częstość występowania gorączki neutropenicznej była najniższa i wynosiła 18%.

W związku z obserwowanymi znacznymi różnicami pomiędzy skutecznością filgrastymu oraz lenograstymu w porównaniu z placebo w referencyjnych badaniach klinicznych, autorzy analiz wnioskodawcy uznali iż nie można wnioskować o wyższości któregoś z analizowanych preparatów G-CSF.

Badania o niższej wiarygodności

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nie zostaną omówione badania o niższej jakości takie jak np.: **Almenar D et al.2009, Schippinger W et al 2006, Clark OAC et al. 2009** w których przy omówieniu wyników nie sprecyzowano o którego z preparatów GSF podawanych codziennie dotyczyło badanie.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym **Morrison VA et al. 2007[24]**, w którym oceniano skuteczność filgrastymu i pegfilgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną w cyklach 3-4 tygodniowych, **wystąpienie gorączki neutropenicznej** raportowano u 6,5% pacjentów, którzy otrzymywali filgrastym w porównaniu do 4,7% chorych w kohorcie otrzymującej pegfilgrastym. Obserwowana **różnica była statystycznie istotna na korzyść podawania pegfilgrastymu**.

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym **Weycker D et al. 2008 [34]** stwierdzono, że **ryzyko hospitalizacji** z powodu **gorączki neutropenicznej** jest aż o 27-36% niższe **w przypadku** podawania **pegfilgrastymu** w postaci pojedynczej iniekcji w każdym cyklu chemioterapii w porównaniu z wielokrotnym podawaniem filgrastymu.

W badaniu **Crawford J. et al., 2005[10]** analizowano podstawowe czynniki predysponujące do wystąpienia gorączki neutropenicznej w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy otrzymywali chemioterapię mielosupresyjną (cyklofosfamid, doksorubicyna oraz etopozyd) oraz filgrastym w ramach profilaktyki pierwotnej lub/i wtórnej w czasie 463 podanych cykli chemioterapii.

Wśród pacjentów otrzymujących filgrastym, u których doszło do wystąpienia gorączki neutropenicznej w I cyklu chemioterapii, u większego odsetka raportowano wystąpienie co najmniej jednego epizodu gorączki neutropenicznej w cyklach II-VI, w porównaniu z pacjentami, u których nie obserwowano tego zdarzenia klinicznego w cyklu I ($p = 0,04$).

Opracowania wtórne

W opracowaniu wtórnym **Pinto L et al. 2007[26]** (metaanaliza Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al. 2002b, Vose J.M. et al., 2003, Green M.D. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003) obejmującej populację chorych z rakiem piersi, jak i chłoniakami, wykazano, że w porównaniu do filgrastymu, **pegfilgrastym w znamienny sposób wpływa na redukcję ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej** ocenianej w czasie wszystkich cykli chemioterapii łącznie. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w przypadku oceny częstości występowania gorączki neutropenicznej w czasie I cyklu chemioterapii (RR = 0,63; 95% CI: 0,36; 1,09; $p = 0,10$), oraz w przypadku analizy ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii we wszystkich cyklach chemioterapii (I-IV) i czasu potrzebnego do wzrostu całkowitej ilości neutrofilii $\geq 2,0 \times 10^9/l$ po osiągnięciu nadiru.

W metaanalizie przeprowadzonej przez **Lyman GH et al. 2004 [23]** obejmującej dwa badania kliniczne III fazy Holmes FA et al. 2002b oraz Green MD et al. 2003 i dwa badania kliniczne II fazy Holesms FA et al. 2002a i Vose JM et al. 2003 również stwierdzono **znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej** u pacjentów otrzymujących **pegfilgrastym** w porównaniu do pacjentów otrzymujących filgrastym przez okres 11 dni (RR=0,664; 95% CI: 0,44-1,0; $p=0,05$).

Siena S et al. 2003 [29] to metaanaliza wyników 2 badań klinicznych Holmes FA et al. 2002b oraz Green MD et al. 2003, do których włączono pacjentki z rozpoznaniem raka piersi otrzymujące docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną, która wskazała na **statystycznie istotną różnicę** między grupami na korzyść stosowania **pegfilgrastymu** względem filgarstymu w odniesieniu **do ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej** w czasie całego okresu leczenia cytotoksycznego (RR = 0,56; 95% CI: 0,35; 0,89; $p < 0,05$).

W opracowaniu wtórnym **Kuderer NM et al. 2007 [22]** w grupie chorych otrzymujących preparaty G-CSF (filgrastym, le nograstym lub pegfilgrastym) stwierdzono **zmniejszenie śmiertelności z powodu wystąpienia infekcji** związanych z neutropenią o 45% w porównaniu z grupą kontrolną, w której podawano placebo lub nie stosowano żadnej profilaktyki (odpowiednio: 1,5% vs 2,8%; RR=0,55; 95% CI: 0,33; 0,90; $p=0,018$). Wykazano również, że podawanie preparatów G-CSF obniża ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz zgonów z jakichkolwiek przyczyn. Zaobserwowano wzrost odsetka pacjentów, u których został zachowany pierwotny schemat chemioterapii mielosupresyjnej.

W pracy **Bhana N et al. 2007 [2]** oceniano skuteczność granulocytarnych czynników wzrostu w populacji pacjentów otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną i narażonych na ryzyko wystąpienia neutropenii.

Nie odnotowano znamiennych korzyści podczas podawania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem chłoniaków złośliwych (poza ziarnicą złośliwą), za wyjątkiem zmniejszenia częstości antybiotykoterapii. Zastosowanie filgrastymu u dzieci powodowało **zmniejszenie ryzyka hospitalizacji** z powodu gorączki neutropenicznej, ale **nie zmniejszyło czasu trwania hospitalizacji oraz kosztów z nią związanych**.

W badaniach porównujących skuteczność filgrastymu i pegfilgrastymu stwierdzono, że podawanie filgrastymu począwszy od 2. dnia po zakończeniu każdego cyklu chemioterapii przez 10-12 kolejnych dni zmniejsza czas trwania neutropenii 4 stopnia (o 1-2 dni), obniża ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz ułatwia regenerację neutrofilii u 50% pacjentów w 11 dniu podawania preparatu oraz u

90% pacjentów w dniu 13. Zmniejsza ponadto częstość występowania komplikacji związanych z gorączką neutropeniczną oraz koszty związane z leczeniem infekcji. Wykazano, że podawanie **pegfilgrastymu** u pacjentów z rakiem piersi powoduje **zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej** w porównaniu z grupą w której podawano filgrastym (11% vs 19%; RR=0,56; 95% CI: 0,35-0,89; p<0,05). Stwierdzono także mniejszą liczbę hospitalizacji oraz antybiotykoterapii w grupie otrzymującej pegfilgrastym.

Na podstawie wyników odnalezionych metaanaliz potwierdzono skuteczność rekombinowanych cytokin z grupy G-CSF w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia neutropenii oraz infekcji u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów złośliwych. Autorzy publikacji podkreślają, że stosowanie preparatów G-CSF jest skuteczne w zapobieganiu neutropenii, skraca czas jej trwania oraz zmniejsza śmiertelność pacjentów związaną z komplikacjami neutropenii w postaci różnego rodzaju infekcji.

W opracowaniu wtórnym **Grossi T et al. 2006 [17]** na podstawie wyników odnalezionych randomizowanych badań klinicznych stwierdzono, że podawanie preparatów G-CSF tj. filgrastymu, le nograstymu lub pegfilgrastymu **istotnie zmniejsza częstość i nasilenie neutropenii oraz komplikacji** z nią związanych. **Nie wykazano natomiast istotnych korzyści klinicznych w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię i wskaźnika przeżycia chorych** w przypadku zastosowania granulocytarnych czynników wzrostu u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc poddawanych leczeniu cytotoksycznemu. Niemniej jednak wykazano, że zastosowanie filgrastymu oraz pegfilgrastymu może **zmniejszyć koszty leczenia** pacjentów onkologicznych oraz poprawić jakość ich życia, które to czynniki są istotne z medycznego i ekonomicznego punktu widzenia.

W opiece paliatywnej, gdzie ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej jest wysokie, zastosowanie granulocytarnych czynników wzrostu jest uzasadnione, jednak bardziej wskazane jest zmniejszenie dawek leków cytostatycznych u pacjentów w terminalnej fazie choroby.

W pracy **Mucenski J.W. et al., 2003 [25]** oceniano wpływ preparatów G-CSF na zwiększenie efektywności chemioterapii u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Odszukano badania kliniczne, w których stosowano filgrastym lub/i pegfilgrastym w czasie chemioterapii mielosupresyjnej oraz przeprowadzono retrospektywną analizę klinicznych i ekonomicznych konsekwencji wystąpienia neutropenii.

Autorzy publikacji powołują się na wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w których analizowano efekty kliniczne filgrastymu w odniesieniu do placebo (Crawford J. et al., 1991, Trillet-Lenoir V. et al., 1993). Stwierdzono, że filgrastym **znamiennie zmniejszał nasilenie i czas trwania ciężkiej neutropenii**, a także **istotnie obniżył ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej** w porównaniu z placebo oraz **powodował szybszy wzrost ilości neutrofili** we krwi po każdym cyklu chemioterapii.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania filgrastymu w porównaniu z pegfilgrastymem oceniano w 2 dużych badaniach III fazy przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych (Holmes F.A. et al. 2002b) oraz w Europie (Green MD et al. 2003). Wykazano, że **pegfilgrastym był tak samo skuteczny jak filgrastym**. Czas trwania ostrej neutropenii w cyklu I wynosił 1,8 dnia w grupie otrzymującej filgrastym i 1,7 dnia w grupie otrzymującej pegfilgrastym. Częstość występowania gorączki neutropenicznej wynosiła odpowiednio 13% vs 20% w grupie otrzymującej pegfilgrastym i filgrastym (Green MD et al. 2003) oraz 9% vs 18% (p<0,05) w badaniu (Holmes F.A. et al. 2002b).

Celem artykułu przeglądowego **Cappozzo C. et al., 2004 [5]** była ocena efektów klinicznych zastosowania granulocytarnych czynników wzrostu u pacjentów z nowotworami, u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia neutropenii w czasie chemioterapii mielosupresyjnej.

Stwierdzono, że zarówno filgrastym, jak i pegfilgrastym okazały się równie skuteczne w stymulacji produkcji neutrofili, a także zmniejszały częstość występowania gorączki neutropenicznej. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę wyselekcjonowania pacjentów, u których istnieje najwyższe ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej i konieczność zastosowania w tej grupie preparatów G-CSF w czasie chemioterapii mielosupresyjnej. Pozwala to na bardziej skuteczne leczenie cytotoksyczne oraz jest korzystne ze względów ekonomicznych. Stwierdzono, że 95% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia neutropenii otrzymywało większą lub 85% planowaną intensywność leczenia cytostatykami.

Autorzy artykułu podkreślają, że w trakcie leczenia cytotoksycznego należy wziąć pod uwagę także skutki wystąpienia neutropenii, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów onkologicznych, a podawanie preparatów G-CSF poprzez zmniejszenie częstości występowania neutropenii wpływa korzystnie na jakość życia pacjentów. Wykazano także, że podawanie preparatów zawierających G-CSF jest korzystne pod względem ekonomicznym u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi od 20-40%. Stwierdzono ponadto, że u pacjentów w wieku powyżej 60 roku, u których wykryto ostrą białaczkę szpikową zalecane jest podawanie preparatów zawierających G-CSF od pierwszego cyklu chemioterapii. Także u pacjentów powyżej 70 roku z chłoniakiem nieziarniczym, leczonych cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrastyną i prednizonem lub innymi rodzajami wysokodawkowej chemioterapii, zalecane

jest profilaktyczne podawanie preparatów zawierających G-CSF. Kolejnymi argumentami przemawiającymi za zasadnością podawania granulocytarnych czynników wzrostu u starszych pacjentów z nowotworami złośliwymi jest wysoki odsetek hospitalizacji oraz wysokie koszty z nimi związane w porównaniu z osobami młodymi.

Kubista E. et al., 2003 [21] przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa podawania filgrastymu i pegfilgrastymu w odniesieniu do występowania bólu kości w czasie podawania preparatów G-CSF, analizując dane z dwóch badań klinicznych III fazy (n=456) Holmes F.A. et al. 2002b; Green MD et al. 2003.

U większości pacjentów raportowano ból kości o łagodnym lub średnim nasileniu, choć odnotowano także rzadkie przypadki bólów kostnych o dużym nasileniu. Wykazano, że częstość występowania, jak i nasilenie bólów kostnych było znamienne większe w I cyklach chemioterapii w porównaniu z kolejnymi cyklami leczenia (p < 0,001).

W grupie chorych, którzy raportowali bóle kości obserwowano tendencję do jego wcześniejszego wystąpienia w przypadku stosowania pegfilgrastymu, jakkolwiek fakt ten nie miał związku ze wzrostem nasilenia bólu czy długością trwania dolegliwości bólowych. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali pegfilgrastym w stałej dawce wynoszącej 6 mg, ogólna częstość występowania bólów kostnych była podobna, jak w przypadku oceny ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego w grupach chorych otrzymujących pegfilgrastym w dawce zależnej od masy ciała.

Pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, co do częstości występowania, stopnia nasilenia oraz czasu trwania bólów kostnych. Z powodu wystąpienia analizowanego działania niepożądanego żaden z pacjentów nie został wycofany z dalszego udziału w badaniach.

Metaanaliza **Cooper KL et al. 2009 [7]** wykonana w Uniwersytecie Sheffield charakteryzowała się poważnymi ograniczeniami – agregację wyników przeprowadzono dla porównania pegfilgrastymu vs placebo / brak leczenia, mimo bardzo dużej heterogeniczności pojedynczych badań pierwotnych, wynoszącej 76%, jak również włączono do metaanalizy, na takich samych zasadach, jak pełnotekstowe publikacje, wyniki prezentowane w formie abstraktu konferencyjnego. Z tych powodów wyniki tej meta-analizy należy traktować z dużą ostrożnością. Wyniki dla porównania pegfilgrastymu oraz filgrastymu prezentowane w tym opracowaniu są zbliżone do tych uzyskanych przez Pinto L et al. 2007, w którego metaanalizie wykorzystano te same referencyjne badania kliniczne.

W artykule przeglądowym **Renwick W et al. 2009 [27]** analizowano efekty kliniczne filgrastymu oraz pegfilgrastymu podawanych podczas leczenia cytotoksycznego w populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów złośliwych na podstawie odnalezionych badań klinicznych dotyczących filgrastymu stosowanego od 20 lat w praktyce klinicznej. W publikacji podkreślono, że wprowadzenie do praktyki klinicznej granulocytarnych czynników wzrostu takich jak filgrastym i pegfilgrastym zrewolucjonizowało leczenie onkologiczne. Profilaktyczne zastosowanie tych preparatów umożliwiło zastosowanie bardziej agresywnego leczenia cytotoksycznego, co przekłada się na większe szanse uzyskania remisji nowotworu i może wpływać na wydłużenie czasu przeżycia bez progresji lub przeżycia całkowitego.

Źródło: Załącznik AW - 5

5.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Efektywność kliniczna preparatów Zarzio® i Neupogen® u pacjentów z rakiem piersi leczonych doksorubicyną i docetakselem

Tabela 3. Częstość i czas trwania neutropenii IV stopnia u pacjentów u pacjentów z rakiem piersi (BC) leczonych doksorubicyną i docetakselem, przyjmujących Neupogen® (wg Załącznika AW - 14)

Autor i rok publikacji	Cykl chemioterapii			
	I	II	III	IV
Odsetek pacjentów z neutropenią IV stopnia w grupie przyjmującej Neupogen® [%]				
Holmes 2002a	76	bd	bd	bd
Holmes 2002b	79	56	60	55
Green 2003	83	54	53	49
Razem	80 ±2,6 [95%CI: 75;85]	55 ±3,4 [95%CI: 49;62]	58 ±3,4 [95%CI: 51;64]	53 ±3,4 [95%CI: 46;60]
Średni czas trwania neutropenii IV stopnia w grupie przyjmującej Neupogen® [dni]				
Holmes 2002a	1,6 ±1,3	bd	bd	bd
Holmes 2002b	1,8 ±1,4	1,1 ±1,1	1,2 ±1,4	1,3 ±1,5
Green 2003	1,6 ±1,1	0,9 ±1	0,9 ±1,1	1 ±1,3

Razem	1,72 ±0,08 [95%CI: 1,56;1,88]	1,03 [95%CI: 0,89;1,17]	1,10 [95%CI: 0,92;1,27]	1,20 [95%CI: 1,01;1,39]
--------------	----------------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

U pacjentów z rakiem piersi leczonych doksorubicyną i docetakselem, przyjmujących Neupogen®, **neutropenia IV stopnia** wystąpiła średnio u 53-80% pacjentów w zależności od cyklu chemioterapii, a trwała średnio 1,2-1,7 dnia.

Tabela 4. Częstość i czas trwania neutropenii IV stopnia u pacjentów z rakiem piersi (BC) leczonych doksorubicyną i docetakselem, przyjmujących Zarzio® (wg Załącznika AW - 14)

Autor i rok publikacji	Cykl chemioterapii			
	I	II	III	IV
Odsetek pacjentów z neutropenią IV stopnia w grupie przyjmującej Zarzio® [%]				
Gascon 2009 EP06-301	47	15	21	18
Średni czas trwania neutropenii IV stopnia w grupie przyjmującej Zarzio® [dni]				
Gascon 2009 EP06-301	1,8 ±0,9	1,3 ±0,6	1,4 ±0,9	1,7 ±0,8

U pacjentów z rakiem piersi leczonych doksorubicyną i docetakselem, przyjmujących Zarzio®, **neutropenia IV stopnia** wystąpiła u 15-47%, w zależności od cyklu chemioterapii, a trwała średnio 1,3-1,8 dnia.

Tabela 5. Parametry względne dla porównania wyników dla preparatu Zarzio® z danymi historycznymi dla preparatu Neupogen® (wg Załącznika AW - 14)

Autor i rok publikacji	Parametr	Cykl chemioterapii			
		I	II	III	IV
Parametry dla częstości neutropenii IV stopnia					
Analiza producenta	RR	0,59 [0,49;0,69]	0,27 [0,17; 0,38]	0,36 [0,25; 0,49]	0,34 [0,22; 0,47]
	ARR	0,33 [0,24; 0,42]	0,40 [0,32; 0,49]	0,37 [0,28; 0,46]	0,35 [0,26; 0,44]
	NNT	3,05 [2,39; 4,19]	2,48 [2,05; 3,16]	2,71 [2,17; 3,58]	2,87 [2,28; 3,86]
Różnica w średnim czasie trwania neutropenii IV stopnia [dni]					
Analiza producenta	MD	0,08 (-0,13; 0,29)	0,27 (0,10; 0,44)	0,30 (0,07; 0,53)	0,50 (0,27; 0,73)

Wskaźniki RR, ARR i NNT obliczone w analizie producenta w oparciu o zestawienie wyników badania dotyczącego preparatu Zarzio® z danymi literaturowymi dla preparatu Neupogen®, wskazały na mniejszą częstość wystąpienia **neutropenii IV stopnia** u pacjentów z rakiem piersi przyjmujących preparat Zarzio®.

Różnica w średnim czasie trwania neutropenii IV stopnia między wynikami otrzymanymi u osób przyjmujących Zarzio® a danymi literaturowymi dla preparatu Neupogen® mieściła się w przedziale biopodobności tj. (-1 dzień; +1 dzień).

Źródło: Załącznik – AW 14

W trakcie prac nad niniejszym raportem w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej odnaleziono publikację porównującą bezpośrednio zastosowanie lenograstymu z filgrastymem. Badanie to zostało włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, którą AOTM otrzymała przy ocenie produktu leczniczego Granocyte 34 (lenograstym).

Tabela Charakterystyka badania Bönig 2001 oceniającego efektywność kliniczną lenograstymu względem filgrastymu

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Liczba pacjentów	Populacja		Kryteria włączenia	Punkty końcowe	Jakość badań
				Rozpoznanie	Schemat chemioterapii			
Bönig 2001	12,5 dnia (interwencja) łącznie 33 cykle chemioterapii (≥2 kolejne cykle/pacjenta)	Profilaktyka LEN (6µg/kg/d; 250 µg /m ²) FIL (6µg/kg/d)	N= 11 (3F/8M) grupa badana/ grupa kontrolna: 22 pary crossover	guzy lite: EWS, ARH, OS, ERH, NBL, rERH, PNET	VP16 - Melafalan; Ifo - VP16 - VCR ± AktoD/ Adr; CarboPt - VP16; CisPt - Ifo - VP16 - HT; Cyc - Topo; Cyc - VP16; DTIC - VCR - Ifo - Adr ; VP16 - AraC	Ryzyko ciężkiej neutropenii > 50% lub G-CSF rutynowo w stosowanym schemacie chemioterapii	Występowanie i czas trwania neutropenii / leukopenii, czas trwania terapii G-CSF, występowanie i czas trwania infekcji, hospitalizacja, antybiotykoterapia	Jednośrodkowe RCT III fazy, Brak zaślepienia Analiza ITT Podtyp IIA. Jakość badania wg Jadad: 1/5

Dokładne omówienie uzyskanych wyników znajduje się w raporcie AOTM-OT-0259. W tym miejscu należy jedynie zaznaczyć iż w tym badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem filgrastymu i lenograstymu odnośnie wystąpienia ciężkiej neutropenii (ANC ≤ 500/µl).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy filgrastymem a lenograstymem w odsetku cykli, w których wystąpiły infekcje, hospitalizacja z powodu infekcji oraz w czasie których stosowano antybiotykoterapię. Również odnotowane różnice w czasie trwania infekcji, hospitalizacji powodu infekcji, antybiotykoterapii oraz terapii lenograstymem / filgrastymem nie były istotne statystycznie.

Źródło: Załącznik – AW 54

Inne badania

Wyniki badania **Sierra 2008 [30]** (II fazy) sugerują (potencjalny błąd włączenia) **brak różnic w skuteczności** pegfilgrastymu vs filgrastymem w skróceniu czasu trwania ciężkiej neutropenii u pacjentów otrzymujących chemioterapię (indukcję i konsolidację) z ostrą białaczką szpikową de novo z niskim-pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Badanie wyłączone z AEK z powodu nieodpowiedniej populacji – chorzy z białaczką szpikową, jednak w ChPL nie ma kategorię przeciwwskazania do stosowania produktu Neulasta w AML de novo.

W badaniu **Spunt 2010 [31]** (II faza, open-label) przeprowadzonym na populacji pediatrycznej z mięsakami otrzymane wyniki były podobne odnośnie mediany czasu trwania neutropenii 4 stopnia w I cyklu chemioterapii VDC (PEGF:M=5 dnia i FIL: M=6 dnia) oraz niniejszej mediany w III cyklu chemioterapii (7 dni dla obu grup). U najmłodszych pacjentów z grupy pegfilgrastymu zaobserwowano dłuższą medianę czasu trwania neutropenii 4 stopnia. Podczas cyklów 25 z 37 pacjentów w grupie pegfilgrastymu i 5 z 6 pacjentów w grupie filgrastymu doświadczyło gorączki neutropenicznej. Należy mieć na uwadze, że niniejszym badaniem objęto małą liczbę osób (PEGF=38 i FIL=6).

Źródło: Załącznik – AW 5

5.1.3.2. Bezpieczeństwo

5.1.3.2.1. Informacje z raportu

W badaniach porównujących **filgrastym z placebo** do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem granulocytarnego czynnika wzrostu należały bóle kostne o małym lub umiarkowanym nasileniu.

W badaniu **Crawford J. et al., 1991** wystąpiły u około 20% chorych otrzymujących G-CSF. Bóle pojawiały się najczęściej w okresie 1-2 dni przed powrotem prawidłowych funkcji szpiku kostnego.

W badaniu **Trillet-Lenoir V. et al., 1993** wystąpiły u 15% chorych otrzymujących G-CSF, natomiast w grupie kontrolnej - w przypadku 9% pacjentów (nie wykazano jednak znamiennej różnicy między grupami (RR = 1,64; 95% CI: 0,66; 4,14; p > 0,05).

Inne działania niepożądane, jakie obserwowano u chorych włączonych do tych badań klinicznych obejmowały: łysienie, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz biegunkę, gorączkę,

niskie ciśnienie tętnicze krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zapalenie błony surowiczej, bóle stawów i/lub bóle mięśnie, reakcje skórne w miejscu iniekcji, złe samopoczucie.

Określono jako bezpośrednio związane z zastosowaną chemioterapią mielosupresyjną lub jako niezwiązane bezpośrednio z działaniem stosowaniem cytokiny.

Źródło: Załącznik AW - 5, 38-39

Ocena bezpieczeństwa Neupogen® vs Zarzio®

Tabela Zestawienie częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi leczonych dokсорubicyną i docetakselem przyjmujących Zarzio® (badanie EP06-301) z danymi literaturowymi dotyczącymi Neupogenu® (na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych raport Nr AOTM-OT-0372)

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi [%]					
	Zarzio®	Neupogen®				
	Gascon 2009 (EP06-301), N=170	Holmes 2002a N=25	Holmes 2002b N=147	Green 2003 N=75	del Giglio 2008 N=136	
bóle mięśni	13,5	bd			6,3	
bóle kostne	8,8	36	26	42	10,3	
ostre bóle kostne		bd		8	bd	
bóle stawów	4,1	bd				
wzrost AST	1,2	bd				
wzrost LDH	1,2	bd				
bóle pleców	0,6	bd				
gorączka neutropeniczna	IV ^o	6,5	12	18	bd	12,5
	III ^o	1,2				
	II ^o	0,6				
zgon	1,8 ^a	bd				
biegunka	1,2	bd			5,2	
anemia	0,6	bd		4	bd	
migotanie przedsionków	0,6	bd				
nadciśnienie	0,6	bd				
żółtaczka	0,6	bd				
nudności		bd			49,4	
łysienie		bd			48,0	
osłabienie		bd			36,5	
Trombocytopenia IV stopnia		bd		1	bd	

^a zgony niezwiązane z przyjmowaniem preparatu Zarzio®: dwóch pacjentów zmarło w wyniku postępowania choroby (IV stopień zaawansowania nowotworu), jedna zginęła w wypadku samochodowym

bd – brak danych

U pacjentek z rakiem piersi leczonych dokсорubicyną i docetakselem, przyjmujących Zarzio®, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były **bóle mięśni** (13,5%) i **bóle kostne** (8,8%). Według danych literaturowych u pacjentów przyjmujących Neupogen®, najczęstszym działaniem niepożądanym w tej grupie są bóle kostne – we włączonych badaniach wystąpiły u 10,3-42% pacjentów.

W badaniach I fazy analiza bezpieczeństwa dotyczyła jedynie obecności przeciwciał anti-rhG-CSF u zdrowych ochotników – przeciwciał nie wykryto.

Źródło: Załącznik AW - 53

Ocena bezpieczeństwa filgrastymu vs pegfilgrastym

Działanie niepożądane (ADR)	Badanie pierwotne	n/N (%) pacjentów		RR	p
		FIL	PLC		
Bóle kości	Holmes F.A. et al., 2002a	9/25 (36%)	44/125 (35%)	1,02 (0,55; 1,70)	p>0,05

	Holmes F.A. et al., 2002b	39/151 (26%)	38/150 (25%)	1,02 (0,69; 1,50)	p>0,05
	Green M.D. et al., 2003	32/76 (42%)	29/79 (37%)	1,15 (0,78; 1,70)	p>0,05
	Vose J.M. et al., 2003	9/31 (29%)	11/29 (38%)	0,79 (0,37; 1,55)	p>0,05
	Grigg A. et al., 2003	11/22 (50%)	8/27 (30%)	1,69 (0,84; 3,48)	p>0,05
Działania niepożądane - przyczyna wycofania z badania	Holmes F.A. et al., 2002b*	4/151 (3%)	6/150 (4%)	0,66 (0,20; 2,14)	p>0,05
	Grigg A. et al., 2003**	4/22 (18%)	4/27 (15%)	1,23 (0,37; 4,05)	p>0,05
Działania niepożądane związane z G-CSF (głównie bóle kostne)	Green M.D. et al., 2003***	44/76 (58%)	45/79 (57%)	1,02 (0,77; 1,34)	p>0,05

* Przyczyną wycofania chorych z grupy badanej, w której podawano filgrastym, były: gorączka, granulocytopenia, progresja choroby nowotworowej oraz omdlenia, natomiast w grupie kontrolnej: wysięk opłucnowy, niewydolność serca, odwodnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipowolemia, nudności oraz wymioty.

** Jeden przypadek wycofania udziału w badaniu z powodu bólu pachwiny został określony przez badaczy jako potencjalnie związany z podawaniem pegfilgrastymu. Pozostałe przypadki wycofania chorych z badania były związane z progresją choroby nowotworowej oraz z występowaniem chorób współistniejących.

*** W grupie badanej jeden pacjent zmarł w wyniku niewydolności oddechowej. W grupie chorych otrzymujących filgrastym zareportowano 2 przypadki poważnych działań niepożądanych (zapalenie płuc oraz sepsa). W grupie kontrolnej, w której podawano pegfilgrastym, poważne działania niepożądane wystąpiły u jednego chorego (hipoksja oraz ból w klatce piersiowej).

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi wśród pacjentów u których podawany jest filgrastym lub pegfilgrastym były bóle kostne. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Inne działania niepożądane, które wystąpiły w tych dwóch grupach określane były jako wynik zastosowanej chemioterapii mielosupresyjnej lub choroby nowotworowej.

Autorzy analizy dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili metaanalizę dla wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania filgrastymu w porównaniu z pegfilgrastymem w przypadku 2 punktów końcowych tj. częstości występowania bólów kostnych oraz wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Nie wykazała ona również istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- ryzyka wystąpienia bólów kostnych (RR=0,93 [95% CI: 0,74; 1,16], p=0,52);
- ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (RR=0,98 [95% CI: 0,48; 2,02], p=0,96).

Źródło: Załącznik AW - 5

Ocena bezpieczeństwa filgrastymu (Neupogen®) w porównaniu z pegfilgrastymem w populacji pediatrycznej

W badaniu Fox 2009 obejmującym populację pediatryczną zauważonymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem G-CSF (I-IV cykl) były: ból kostny (w stopniu ≤2 wg NCI-CTC) oraz **zapalenie błon śluzowych** (w stopniu ≥2 wg NCI-CTC). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu a filgrastymu odnośnie ryzyka występowania niniejszych działań niepożądanych (odpowiednio RR=1 [0,26;3,88], p>0,05; RR=0,57 [0,20;1,51], p>0,05). W okresie 12 miesięcy po zakończeniu badania u 1 pacjenta z grupy leczonej pegfilgrastymem stwierdzono rozwój ostrej białaczki.

W badaniu Wendelin 2005 zanotowano jedynie 1 przypadek bólu kostnego związanego ze stosowaniem pegfilgrastymu po 1 cyklu chemioterapii³.

Źródło: Załącznik AW - 5

Bezpieczeństwo stosowania filgrastymu (Neupogen®) na podstawie innych doniesień naukowych

³ Informacja z badania Wendelin 2005, w AEK podano, że bóle kostne „wystąpiły łącznie u 2 pacjentów, po jednym z każdej porównywanych grup”.

W metaanalizie **Pinto L. et al., 2007 [26]** (5 badań RCT: Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al. 2002b, Vose J.M. et al., 2003, Green M.D. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003) najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi związanymi bezpośrednio z zastosowaniem preparatów G-CSF (filgrastym i pegfilgrastym) były bóle kostne. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (RR = 0,952; 95% CI: 0,759; 1,193; p = 0,669).

W pracy **Kubista E. et al., 2003 [21]** przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa podawania filgrastymu i pegfilgrastymu w odniesieniu do występowania bólu kości w czasie podawania preparatów G-CSF, na podstawie wyników dwóch badań klinicznych III fazy (n=456) [Holmes F.A. et al. 2002b, Green M.D. et al., 2003]. U większości pacjentów raportowano ból kości o łagodnym lub średnim nasileniu, choć odnotowano także rzadkie przypadki bólów kostnych o dużym nasileniu. Wykazano, że częstość występowania, jak i nasilenie bólów kostnych było znamienne większe w I cyklach chemioterapii w porównaniu z kolejnymi cyklami leczenia (p < 0,001). Zauważono także tendencję do jego wcześniejszego wystąpienia w przypadku stosowania pegfilgrastymu. Pomędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, co do częstości występowania, stopnia nasilenia oraz czasu trwania bólów kostnych. Z powodu wystąpienia analizowanego działania niepożądanego żaden z pacjentów nie został wycofany z dalszego udziału w badaniach.

Z innych źródeł przedstawiono także informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Na stronach internetowych Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono raportów (SafetyAlerts) dotyczących bezpieczeństwa stosowania filgrastymu.

Źródło: Załącznik AW - 5

5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Zgodnie z informacjami z **Charakterystyki Produktu Leczniczego** zastosowanie preparatu Neupogen może wywoływać następujące działania niepożądane:

- **bardzo często** (>10%): nudności, wymioty, zwiększona aktywność GGT, LDH oraz fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie kwasu moczowego;
- **często** (1-10%): uogólnione osłabienie, zmęczenie, ból głowy, zaparcie, biegunka, brak łaknienia, zapalenie błon śluzowych, ból w klatce piersiowej, bóle kostno-mięśniowe, kaszel, ból gardła, łysienie, wysypka skórna;
- **niezbyt często** (<1%): ból nieswoisty;
- **rzadko** (<0,1%): choroby naczyniowe;
- **bardzo rzadko** (<0,01%): reakcje alergiczne, zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów, nacieki w tkance płucnej, zespół Sweeta, zapalenie naczyń skóry, zaburzenia oddawania moczu.

Źródło: Załącznik AW 13

W badaniu **Spunt 2010 [31]** działania niepożądane związane z podawaną terapią były raportowane w 22% w grupie pegfilgrastymu i 33% w grupie filgrastymu. Najczęstszym działaniem był ból kości (11% PEGF i 17% FIL). Nie wykazano znamienych różnic w całkowitym bezpieczeństwie zanotowanym pomiędzy grupami i wg wieku w grupie pegfilgrastymu. Należy mieć na uwadze, że niniejszym badaniem objęto małą liczbę osób, a porównywane grupy miały różną liczebność pacjentów (PEGF=38 i FIL=6).

Preparaty G-CSF, w tym lenograstym, filgrastym, pegfilgrastym mogą indukować bóle układu mięśniowo-szkieletowego o charakterze przejściowym (występujące w około 25-50% przypadków). Ból ten zwykle wykazuje małe lub średnie nasilenie, nie wymaga przerwania terapii i może być kontrolowany przy pomocy acetaminofenu [7].

Filgrastym (podobnie jak lenograstym) został zakwalifikowany przez **australijski TGA** do grupy leków, które były przyjmowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, bez zaobserwowania wzrostu ryzyka częstości zniekształceń lub innych szkodliwych skutków dla płodu ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały zwiększoną częstość występowania uszkodzeń płodu.

Źródło: <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>

Preparaty G-CSF mogą wywoływać lub zaostrzać przebieg śródmiąższowego zapalenia płuc (obserwowane w Japonii u niektórych pacjentów poddawanych chemioterapii i stosujących filgrastym, lenograstym lub nartograstym). Należy obserwować pacjentów, a w przypadku wystąpienia gorączki, duszności, kaszlu lub zmienionych wyników badania RTG przerwać podawanie leku.

Prescrire wskazuje, iż u pacjentów leczonych filgrastymem raportowano związane z leczeniem przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc. Wcześniej rozpoznane pozwala na zakończenie leczenia i zapobiegania rozwojowi zwłóknienia płuc.

Źródło: <http://english.prescrire.org/en/>

Dane z bazy eHealthMe (Real World Health Outcomes) na dzień 20 stycznia 2011 r. wykazały, iż główne działania niepożądane związane z zastosowaniem Neupogenu® to: gorączka (13.60%), neutropenia (agranulocytoza; 13.22%), biegunka (7,30%), gorączka neutropeniczna (6,77%), trombocytopenia (6.66%), mdłości (6,26%), zmniejszenie liczby WBC (5,77%), pancytopenia (5,61%), obniżenie poziomu hemoglobiny (4,76%). W wyniku długoterminowego stosowania Neupogenu® zgłoszono m.in: osteonecrosis, ból, choroby kości, neutropenie. Spośród 9 883 osób, dla których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem preparatu Neupogen®, u 90.91% osób działania te zaobserwowano przed upływem <1 miesiąca terapii.

Źródło: <http://www.ehealthme.com/q/neupogen-side-effects-drug-interactions>

Dane z bazy Lareb wskazują, iż obserwowano m.in. pojedyncze przypadki: rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, histocytozy, neutropenii, zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zatrzymania akcji serca, biegunki, bólu kończyny górnej, bólu klatki piersiowej, bólu w miejscu podania, złego samopoczucia, niewydolności wielonarządowej, gorączki, pęknięcia śledziony, niewydolności nerek, zapalenia skóry, alopecji, wysięku w opłucnej, rumienia guzowatego.

Źródło: <http://www.lareb.nl>

5.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy podmiotu odpowiedzialnego była ocena zasadności ekonomicznej z **perspektywy płatnika za świadczenia medyczne** (NFZ i pacjent) dla stosowania produktu Neupogen® (filgrastym; Amgen Sp. z o.o.) w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania w analizowanym wskazaniu pegfilgrastymu (Neulasta®) i lenograstymu (Granocyte 34®).

Rozpatrywano wykorzystanie produktu Neupogen® w ramach:

- profilaktyki pierwotnej tj. zastosowania czynnika wzrostu bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem neutropenii powikłanej gorączką neutropeniczną m.in. w celu zwiększenia tolerancji leków cytostatycznych i utrzymania określonego reżimu chemioterapii,
- profilaktyki wtórnej tj. zastosowania czynnika wzrostu u chorych z neutropenią (bezwzględna liczba granulocytów < 0,5 x10⁹/l trwająca dłużej niż 14 dni) powikłaną gorączką neutropeniczną po pierwszym cyklu chemioterapii, której ponowne wystąpienie może wpływać na zmniejszenie intensywności dawki, pogorszenie wyników leczenia lub jakości życia chorego.

W analizie podmiotu odpowiedzialnego celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród trzynastu ekspertów z ośrodków medycznych znajdujących się w siedmiu miastach Polski.

Badanie kwestionariuszowe podzielono na trzy części. Pierwsza miała na celu identyfikację zasobów zużywanych w trakcie opieki nad analizowanymi pacjentami (terapia gorączki neutropenicznej, terapia neutropenii itp.); kolejne dwie miały na celu określenie informacji epidemiologicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego (m.in. odsetek wykorzystania danej substancji czynnej w poszczególnych wskazaniach, średnia długość podawania substancji czynnej w poszczególnych wskazaniach).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ.

Koszt farmakoterapii został określony na podstawie danych zamieszczonych w Informatorze o lekach refundowanych Ministerstwa Zdrowia oraz portalu Medycyna Praktyczna.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

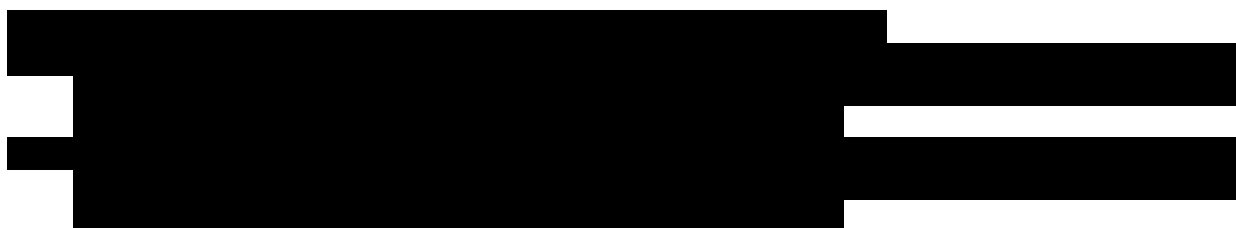
- finansowanie chemioterapii nowotworów,
- finansowanie świadczeń pobytowych celem podania analizowanych preparatów,

- finansowanie pegfilgrastymu, filgrastymu i lenograstymu podawanych w warunkach szpitalnych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych,
- współfinansowanie farmakoterapii dodatkowej oraz
- współfinansowanie pegfilgrastymu, filgrastymu i lenograstymu podawanych w warunkach ambulatoryjnych.

W analizie podmiotu odpowiedzialnego nie uwzględniono kosztów związanych z terapią działań niepożądanych.

Opierając się na wynikach badania kwestionariuszowego w ramach złożonej przez podmiot odpowiedzialny analizy założono, że stosowanie produktów filgrastymu w odniesieniu do wskazań profilaktycznych odbywa się wyłącznie w warunkach ambulatoryjnych. Tym samym uwzględniono finansowanie stosowania produktu Neupogen® w profilaktyce gorączki neutropenicznej w ramach Wykazu produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych.

W ramach badania kwestionariuszowego ustalono, ponadto:



W przypadku leczenia neutropenii i/albo gorączki neutropenicznej wymagających hospitalizacji wykorzystanie wszystkich uwzględnionych w opracowaniu czynników wzrostu kolonii granulocytów finansowane będzie w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt stosowania produktów OTC (leki przepisywane bez recepty) oraz kwoty współpłacenia za produkty lecznicze związane z leczeniem analizowanych pacjentów.

Ustalono dożywotni **horyzont czasowy**.

W ramach opracowania przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Dane odnośnie użyteczności uzyskano z *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* (CEAR).

Przeprowadzono modelowanie zdarzeń dyskretnych (DES), które oparto na obserwacji poszczególnych osób należących do populacji pacjentów z nowotworem poddawanych chemioterapii (pojedynczo 200 osób; symulacja pierwszego rzędu). Obserwację 200 pacjentów powtórzono 1 000 razy, za każdym razem zmieniając wartość wszystkich uwzględnionych w analizie parametrów niepewnych (symulacja drugiego rzędu). Na początku każdego etapu symulacji (podczas jednej z 1000 symulacji uwzględniających poszczególnych pacjentów z 200 populacji) pacjentowi przypisywane było rozpoznanie i schemat chemioterapii zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego.

Przeprowadzono dwa warianty modelowania uwzględniające różny okres podawania filgrastymu i lenograstymu w profilaktyce pierwotnej i wtórnej gorączki neutropenicznej.

Ze względu na fakt, iż nie było możliwe przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności stosowania filgrastymu z lenograstymem w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki porównania skuteczności klinicznej:

- filgrastymu z placebo – badania Crawford J. et al., 1991, Trillet-Lenoir V. et al., 1993,
- lenograstymu z placebo – metaanaliza Kuderer N et al. 2007
- pegfilgrastymu z filgrastymem (wariant analizy podstawowej - metaanaliza Pinto L et al. 2007) lub pegfilgrastymu z placebo (wariant analizy wrażliwości).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez [redacted]

W opracowaniu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- wystąpienie gorączki neutropenicznej w trakcie przeprowadzania chemioterapii nowotworów,
- wystąpienie i okres trwania ciężkiej neutropenii w trakcie przeprowadzania chemioterapii nowotworów,
- wystąpienie zgonu z powodu gorączki neutropenicznej i zgonu ze wszystkich przyczyn.

W ramach analizy wrażliwości:

- zgodnie z wytycznymi do przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych, przeprowadzono ocenę wpływu innych wartości stóp dyskontowych na wyniki niniejszej analizy
- oceniono kosztową-użyteczność zastosowania Neupogen® w przypadku zmiany okresu podawania filgrastymu i le nograstymu – w ramach analizy wrażliwości uwzględniono warunki praktyki klinicznej w miejsce okresu podawania ustalonego na podstawie warunków badań klinicznych.
- oceniono kosztową-użyteczność zastosowania Neupogen® w przypadku zmiany źródła informacji klinicznych dotyczących skuteczności pegfilgrastymu,
- oceniono kosztową-użyteczność zastosowania Neupogen® w przypadku zmiany źródła informacji klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej interwencji,
- oceniono kosztową-użyteczność zastosowania Neupogen® w przypadku zmiany źródła informacji klinicznych dotyczących skuteczności stosowania pegfilgrastymu (w opracowaniu przedstawiono najmniej korzystne dla ocenianej interwencji dane kliniczne – wyniki badania Vogel C. et al. 2005),
- oceniono kosztową-użyteczność zastosowania Neupogen® w przypadku nieuwzględnienia wpływu porównywanych interwencji na ryzyko wystąpienia ciężkiej neutropenii bez gorączki.

Źródło: Załączniki AW - 37

5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Metodyka analizy ekonomicznej producenta

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna	Uwagi
Analiza producenta 2010	ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent) dla stosowania produktu Neupogen® (filgrastym; Amgen Sp. z o.o.) w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania w analizowanym wskazaniu pegfilgrastymu (Neulasta®) i lenograstymu (Granocyte 34®).	Przegląd systematyczny medycznych baz danych przygotowany przez ██████████	Okres życia pacjenta z analizowanej populacji (od rozpoczęcia pierwszego cyklu chemioterapii)	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent)	Analiza typu koszt-użyteczność	Kraj: Polska

5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Zwrócono uwagę na następujące ograniczenia:

Od momentu zakończenia prac nad analizami wnioskodawcy (sierpień 2010) zaszły zmiany które sprawiają, iż założenia, na których oparto analizę wpływu na system ochrony zdrowia nie odpowiadają obecnym warunkom. W grudniu 2010 r. weszły w życie rozporządzenia wprowadzające nowe wykazy leków refundowanych.

Zmieniły się zatem:

- koszty:
 - ceny detaliczne produktów leczniczych (filgrastym, lenograstym),
 - limity refundacyjne,
 - koszty które ponosi NFZ na finansowanie tych preparatów,
 - odpłatności pacjenta (zwiększona odpłatność pacjenta szczególnie w odniesieniu do filgrastymu)

2. nowe rozporządzenia wprowadzają do refundacji nowy biopodobny preparat czynnika wzrostu kolonii granulocytowych Zarzio® (filgrastym) - znacznie tańszy od Neupogenu® - który stał się podstawą wyznaczenia limitu dla preparatów filgrastymu. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż w BIA wnioskodawcy założono iż udział w rynku preparatu Zarzio® będzie marginalny.
3. obniżenie cen detalicznych lenograstymu i filgrastymu może wpłynąć na zmianę wyceny punktowej tych substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapię nowotworów, a to z kolei powinno mieć wpływ na budżet NFZ.

Zmiana powyższych założeń powoduje, iż analiza wnioskodawcy nie odpowiada obecnym warunkom. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie uzyskano z modelu wnioskodawcy po wprowadzeniu zmian w arkuszu „dane sprzedażowe”.

Inne ograniczenia tej analizy:

- W analizie przedstawionej przez podmiot na podstawie badań porównujących filgrastym z placebo wyznaczono jako horyzont dożywności okres 1 roku. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku badania Trillet-Lenoir V. et al., 1993 mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej filgrastym przekroczyła 12 m-cy i wyniosła 13,9 miesiąca. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż badania te dotyczyły tylko jednej grupy pacjentów, a mianowicie pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca gdzie rokowanie jest bardzo niekorzystne, a dane literaturowe wskazują na to, że „rokowanie jest na ogół złe (wskaźnik przeżycia 3-letniego wynosi 12–25% w stadium choroby ograniczonej i nie przekracza 2% w stadium choroby rozległej)”. (Źródło: Załącznik AW - 55)
- W analizie jako źródło informacji o danych kosztowych dotyczących chemioterapii podano Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. W Zarządzeniu tym brak jest kodów dla leczenia powikłań III i IV stopnia od 5.08.05.0000468-471.
- Ograniczeniem jest brak w pełni wiarygodnych danych klinicznych na temat skuteczności ocenianej technologii medycznej w odniesieniu do stosowania lenograstymu w analizowanym wskazaniu. Na potrzeby analizy ekonomicznej wykorzystano pośrednie porównanie poprzez grupę placebo i/albo grupę filgrastymu. Niesie to jednak za sobą duże ograniczenia patrząc na różnice populacji chorych i biorących udział w badaniu i należy traktować je z dużą ostrożnością biorąc pod uwagę fakt, iż w analizie klinicznej nie zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego.
- Do ograniczeń zakwalifikować należy również wartości dwóch parametrów, dla których uzyskanie danych o maksymalnej wiarygodności w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie było możliwe. Są to:
 - ryzyko względne wystąpienia pierwszego epizodu gorączki neutropenicznej w cyklu 2. lub kolejnych (RR=0,25, 95% CI: 0,15-0,29)
 - ryzyko względne wystąpienia epizodu gorączki neutropenicznej w cyklu 2. lub kolejnych wśród pacjentów z gorączką neutropeniczną w wywiadzie (epizod w cyklu pierwszym) w odniesieniu do pacjentów z brakiem gorączki neutropenicznej w wywiadzie (RR=7,94, zakres: 7,82-8,08).
- Analizę oparto na danych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania analizowanych G-CSF w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii nowotworów w odniesieniu do stosowania placebo przy założeniu, że ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej w grupie „placebo” jest takie same we wszystkich porównaniach (niezależnie od rodzaju G-CSF w grupie badanej).
- Uwzględniono bezpośredni wpływ porównywanych interwencji na ryzyko wystąpienia ciężkiej neutropenii; założono, że udział gorączki neutropenicznej we wszystkich epizodach ciężkich neutropenii jest wartością stałą i nie zależy od schematu profilaktyki G-CSF; założono również, iż skuteczność kliniczna uwzględnianych interwencji w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej jest podobna, jak w przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii.
- Założono, że względna skuteczność analizowanych interwencji (pod postacią RR wystąpienia gorączki neutropenicznej) jest taka sama w przypadku profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej. Zmianie natomiast ulega ryzyko bezwzględne wystąpienia gorączki neutropenicznej.
- Nie uwzględniono bezpośredniego wpływu porównywanych interwencji na czas trwania neutropenii z powodu braku w pełni wiarygodnych danych klinicznych oraz uwzględnienia pośredniego wpływu na

analizowany punkt końcowy (zmniejszona częstotliwość wystąpienia gorączki neutropenicznej wynika również ze skrócenia czasu neutropenii).

- Nie uwzględniono kategorii kosztów bezpośrednich niemedyceńskich – uznano je za koszty wspólne dla stosowania porównywanych technologii oraz kategorii kosztów pośrednich – stwierdzono, że ani przedmiotowa technologia, ani analizowane schorzenie nie dotyczy innych członków społeczeństwa (rodziny czy opiekunów). Pominięto także koszty związane z opieką nad pacjentem z nowotworem po zakończeniu cykli chemioterapii, w ramach których podawane są analizowane schematy profilaktyczne, przede wszystkim z uwagi na wysoką różnorodność analizowanej populacji i wynikającą z niej trudność w identyfikacji zasobów zużytych przy długoterminowej opiece nad pacjentami.
- Do metaanalizy Pinto et al. 2007 będącej źródłem dla porównania filgrastymu i pegfilgrastymu, włączono 5 pierwotnych badań klinicznych zakwalifikowanych również do niniejszej analizy klinicznej (Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al. 2002b, Vose J.M. et al., 2003, Green M.D. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003), przeprowadzono agregację wyników wszystkich pięciu badań bez względu na zastosowaną chemioterapię mielosupresyjną lub typ nowotworu w analizowanej populacji. Ponadto w tym opracowaniu wtórnym metaanaliza jest obciążona pewnymi ograniczeniami, mogącymi w mniejszym lub większym stopniu wpływać na stopień wiarygodności uzyskanych wyników. Badania, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia do metaanalizy, różniły się nie tylko metodologią (2 badania kliniczne III fazy oraz 3 badania II fazy), ale także zróżnicowaną populacją chorych otrzymujących różne schematy leczenia (3 badania obejmowały populację chorych z rakiem piersi, natomiast 2 pozostałe – pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i/lub ziarnicą złośliwą) oraz zastosowanymi schematami chemioterapii o różnym potencjale mielosupresyjnym.
- Wartości ww. parametrów została określone na podstawie wyników badania obserwacyjnego von Minckwitz G et al. 2008 oceniającego ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentek z nowotworem piersi poddawanych chemioterapii cytotoksycznej (badanie to zostało wykluczone z przeglądu systematycznego ze względu na „brak poszukiwanego komparatora”).
- Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w ramach analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny uwzględniono pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub nowotworem piersi. Efekty zdrowotne np. z porównania badań filgrastymu z placebo odnoszą się do populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych cyklofosfamidem, doksorubicyną i etopozydem.

5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

5.2.3.1. Informacje z raportu

W tabeli poniżej zestawiono otrzymane z modelu dołączonego do analizy podmiotu odpowiedzialnego wyniki, po wprowadzeniu zmian wynikających z rozporządzeń refundacyjnych.

Model, który został przekazany wraz z analizami podmiotu odpowiedzialnego umożliwił przeprowadzenie symulacji również w wariantcie odpowiadającym warunkom polskiej praktyki klinicznej, który od warunków badań klinicznych różnił się okresem podawania lenograstymu i filgarstymu. W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia przedstawiony zostanie wariant badań klinicznych tak aby uzyskać porównywalność kosztów i uzyskanych efektów..

Tabela wyniki analizy ekonomicznej w wariantcie wykorzystującej warunki badań klinicznych

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

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

Zastosowanie produktu Neupogen® w **profilaktyce pierwotnej** wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej wiąże się z inkrementalną liczbą lat życia w pełnym zdrowiu wynoszącą:

- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem pegfilgrastymu (Neulasta®) oraz
- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem lenograstymu (Granocyte®),

w horyzoncie trwania życia i w przeliczeniu na jednego pacjenta z analizowanej populacji.

Zastosowanie produktu Neupogen® w **profilaktyce wtórnej** wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej wiąże się z inkrementalną liczbą lat życia w pełnym zdrowiu:

- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem pegfilgrastymu (Neulasta®) oraz
- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem lenograstymu (Granocyte®),

w horyzoncie trwania życia i w przeliczeniu na jednego pacjenta z analizowanej populacji.

Inkrementalny koszt całkowity z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania produktu Neupogen® w **profilaktyce pierwotnej gorączki neutropenicznej** w odniesieniu do wskazanych komparatorów został ustalony na poziomie:

- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem Neulasta® w analizowanym wskazaniu oraz
- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem Granocyte® w analizowanym wskazaniu,

w horyzoncie analizy obejmującym okres życia pacjenta z analizowanej populacji.

Inkrementalny koszt całkowity z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania produktu Neupogen® w **profilaktyce wtórnej gorączki neutropenicznej** w odniesieniu do wskazanych komparatorów został ustalony na poziomie:

- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem Neulasta® w analizowanym wskazaniu oraz
- [REDACTED] w przypadku porównania ze stosowaniem Granocyte® w analizowanym wskazaniu,

w horyzoncie analizy obejmującym okres życia pacjenta z analizowanej populacji.

Wyniki niniejszej analizy farmakoekonomicznej świadczą, że **uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu (QALYG)** w wyniku zastosowania produktu Neupogen® w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej:

- towarzyszą oszczędności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynoszące [REDACTED] w odniesieniu do lenograstymu i przy uwzględnieniu zastosowania porównywanych produktów w ramach profilaktyki pierwotnej,
- towarzyszą oszczędności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynoszące [REDACTED] w odniesieniu do lenograstymu i przy uwzględnieniu zastosowania porównywanych produktów w ramach profilaktyki wtórnej.

Zastosowaniu produktu Neulasta® w miejsce filgrastymu towarzyszy wyższa skuteczność kliniczna oraz mniejsze koszty: oszczędności towarzyszące uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia ocenianej interwencji przez schemat profilaktyczny uwzględniający podawanie pegfilgrastymu wynoszą: [redacted] w przypadku zastosowania porównywanych produktów w ramach, odpowiednio: profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej.

Wyniki niniejszej analizy świadczą, iż **zastosowanie produktu Neupogen® w celu skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości wystąpień gorączki neutropenicznej dominuje nad zastosowaniem lenograstymu (Granocyte®) oraz zostało zdominowane przez stosowanie produktu Neulasta® z analizowanym wskazaniu.**

Wyniki analizy wrażliwości

W ramach przedstawionej poniżej analizy wrażliwości oceniono wyłącznie wpływ zmiany wartości parametrów lub grupy parametrów, które w ramach analizy podstawowej uznane były za stałe (wartość stóp dyskontowych, zmiana źródła informacji klinicznych, zmiana źródła informacji dotyczących okresu dawkowania filgrastymu i lenograstymu itp.). Poza wysokością stopy dyskontowej dla efektów najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy zaobserwowano przy zmianie okresu podawania filgrastymu i lenograstymu.

5.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Tabela Ocena ekonomiczna stosowania filgrastymu, pegfilgrastymu i lenograstymu w profilaktyce gorączki neutropenicznej w świetle innych opublikowanych analiz farmakoekonomicznych.

Badanie	Technika analityczna	Analizowane interwencje	Wyniki / wnioski
Sehouli J, et al.	CEA CUA	PEGF FIL 6 dni FIL 11 dni	[redacted]
Liu Z, et al.	CEA CUA	PEGF FIL 6 dni FIL 11 dni	[redacted]
Lyman GH, et al.	CEA CUA	PEGF FIL 6 dni FIL 11 dni	[redacted]
Lyman GH, et al.	CEA CUA	PEGF FIL 6 dni	[redacted]
AWMSG,	CEA	PEGF FIL 6 dni LEN6 dni Brak czynnika wzrostu	[redacted]
PBAC,	CEA	PEGF Brak czynnika wzrostu	[redacted]

Badanie	Technika analityczna	Analizowane interwencje	Wyniki / wnioski
Eldar-Lissai A, et al.	CUA; perspektywa społeczna	PEGF FIL 7-12 dni Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Numnum TM, et al.	CEA	PEGF Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Danova M, et al.	CEA CUA	PEGF FIL 6 dni	[Redacted]
Szucs TD, et al.	CMA	PEGF FIL 11 dni	[Redacted]
Nichols CR, et al.	CEA	FIL Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Peroutka JA, et al.	CEA	FIL Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Hashino S, et al.	CMA	FIL 75 mikrogramów+LEN50 mikrogramów FIL 50 mikrogramów+LEN75 mikrogramów	[Redacted]
Bennett CL, et al.	CMA	FIL Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Pui CH, et al.	Porównanie korzyści klinicznych	FIL Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Mitchell PL, et al.	Porównanie korzyści klinicznych	FIL Brak czynnika wzrostu	[Redacted]
Ri konen P, et al.	Porównanie korzyści klinicznych	FIL Brak czynnika wzrostu	[Redacted]

Źródło: Załącznik AW – 37

W analizie ekonomicznej **Borget 2009** [3] przedstawiono wyniki dla Francji i Wielkiej Brytanii (perspektywa płatnika), w której wykazano, że profilaktyka gorączki neutropenicznej z zastosowaniem pegfilgrastymu była tańsza i bardziej skuteczna niż profilaktyka filgrastymem przez 11 dni, a także kosztowo-efektywna vs filgrastym stosowanym przez 6 i 11 dni, biorąc pod uwagę raportowane kliniczne korzyści pegfilgrastymu. Terapia pegfilgrastymem powinna być rozważona jako kosztowo-efektywna strategia dla pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej u pacjentów z wczesnym rakiem piersi poddawanych chemioterapii związanej z $\geq 20\%$ ryzykiem gorączki neutropenicznej.

5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy jest ocena, konsekwencji finansowych dla **płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta** w przypadku podjęcia decyzji o rezygnacji z finansowania ze środków publicznych stosowania filgrastymu (Neupogen®) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. Analizę wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Rozpatrywano wykorzystanie produktu Neupogen® w ramach:

- profilaktyki pierwotnej tj. zastosowania czynnika wzrostu bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem neutropenii powikłanej gorączką neutropeniczną m.in. w celu zwiększenia tolerancji leków cytostatycznych i utrzymania określonego reżimu chemioterapii,
- profilaktyki wtórnej tj. zastosowania czynnika wzrostu u chorych z neutropenią (bezwzględna liczba granulocytów $< 0,5 \times 10^9/l$ trwająca dłużej niż 14 dni) powikłaną gorączką neutropeniczną po wcześniejszym cyklu chemioterapii, której ponowne wystąpienie może wpływać na zmniejszenie intensywności dawki, pogorszenie wyników leczenia lub jakości życia chorego.

Dodatkowo uwzględniono wykorzystanie produktu Neupogen® w następujących wskazaniach:

- terapia neutropenii,
- terapia gorączki neutropenicznej,
- inne (np. przygotowanie pacjenta do przeszczepu autologicznego komórek krwiotwórczych)

W ramach analizy porównano nakłady finansowe w przypadku finansowania ze środków publicznych produktu Neupogen® (istniejący scenariusz) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o rezygnacji z finansowania filgrastymu i zaprzestaniem stosowania produktu Neupogen® i Zarzio® w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii nowotworów (nowy scenariusz).

Założono, że przy braku kontynuacji finansowania filgrastymu ze środków publicznych alternatywne dla ocenianej interwencji farmakoterapie przejmą cały rynek sprzedaży produktów Neupogen®.

'Scenariusz istniejący'	'Nowy scenariusz'
<ul style="list-style-type: none">• filgrastym (Neupogen®), Zarzio®• lenograstym (Granocyte®)• pegfilgrastym (Neulasta®)	<ul style="list-style-type: none">• pegfilgrastym (Neulasta®)• lenograstym (Granocyte®)

Analiza została przeprowadzona dla dwóch wariantów różniących się okresem podawania filgrastymu i lenograstymu w ramach analizowanego wskazania:

- wariant pierwszy uwzględnia charakterystyczny dla aktualnej praktyki klinicznej krótki okres podawania filgrastymu i lenograstymu w ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej [REDACTED],
- wariant drugi uwzględnia charakterystyczny dla badań klinicznych okres podawania filgrastymu i lenograstymu w ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej [REDACTED]

Autorzy analizy wnioskodawcy korzystali z badania kwestionariuszowego.

Obecną praktykę kliniczną a także liczebność analizowanej populacji pacjentów określono na podstawie:

- wyników I etapu badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych dotyczącego identyfikacji alternatyw dla ocenianej interwencji,
- danych uzyskanych z Systemów Informatycznych NFZ danych dotyczących wysokości kosztu finansowania ze środków publicznych stosowania ocenianych produktów w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych,
- danych uzyskanych od IMS Health Poland danych dotyczących rynku sprzedaży ocenianych produktów w warunkach ambulatoryjnych,
- informacji na temat kosztów jednostkowych stosowania produktów zawierających G-CSF, oraz

- wynikach III etapu badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych dotyczących zużycia ocenianych produktów we wszystkich swoich wskazaniach (na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono: dzienne dawki produktów, okres podawania, stopień zużycia w danym wskazaniu itp.).

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie pegfilgrastymu, filgrastymu i lenograstymu podawanych w warunkach szpitalnych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych,
- współfinansowanie farmakoterapii dodatkowej oraz
- współfinansowanie pegfilgrastymu, filgrastymu i lenograstymu podawanych w warunkach ambulatoryjnych.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt stosowania produktów OTC (leki przepisywane bez recepty) oraz kwoty współpłacenia za produkty lecznicze związane z leczeniem analizowanych pacjentów.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono szczegółowej **analizy wrażliwości** ponieważ w ramach analizy podstawowej rozpatrującej scenariusze najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny uwzględniono zakres niepewności wszystkich parametrów wykorzystanych w opracowaniu. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wariantu nieuwzględniającego wykorzystanie ocenianych produktów Neupogen® w innych wskazaniach niż profilaktyka pierwotna i profilaktyka wtórna wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego odnośnie populacji.

Tabela Liczebność populacji - oszacowanie autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego

I	II	III			IV			V			VI			VII		
		III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
I.1	II.1	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
	II.2	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
	II.3	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
	II.4	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
I.2	II.1	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
	II.2	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
	II.3	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3
	II.4	III.1	III.2	III.3	IV.1	IV.2	IV.3	V.1	V.2	V.3	VI.1	VI.2	VI.3	VII.1	VII.2	VII.3

5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych.

Należy zaznaczyć, iż od momentu zakończenia prac nad analizami wnioskodawcy (sierpień 2010) zaszły zmiany które sprawiają, iż założenia, na których oparto analizę wpływu na system ochrony zdrowia nie odpowiadają obecnym warunkom. W grudniu 2010 r. weszły w życie rozporządzenia wprowadzające nowe wykazy leków refundowanych.

Zmieniły się zatem:

1. koszty:
 - ceny detaliczne produktów leczniczych (filgrastym, lenograstym),
 - limity refundacyjne,
 - koszty które ponosi NFZ na finansowanie tych preparatów,
 - odpłatności pacjenta (zwiększona odpłatność pacjenta szczególnie w odniesieniu do filgrastymu)
2. nowe rozporządzenia wprowadzają do refundacji nowy biopodobny preparat czynnika wzrostu kolonii granulocytowych – Zarzio[®] (filgrastym), znacznie tańszy od Neupogenu[®], który stał się podstawą wyznaczenia limitu dla preparatów filgrastymu. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż w BIA wnioskodawcy założono iż udział w rynku preparatu Zarzio[®] będzie marginalny.
3. obniżenie cen detalicznych lenograstymu i filgrastymu może wpłynąć na zmianę wyceny punktowej tych substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej, a to z kolei powinno mieć wpływ na budżet NFZ.

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej przedstawiono wyniki uzyskane z modelu wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) uzyskane po wprowadzeniu zmian w arkuszu „dane sprzedażowe”. Należy mieć jednak na uwadze, że przedstawione wyniki nie zakładają ewentualnej zmiany pozycji rynkowej poszczególnych produktów leczniczych wynikających z podjęcia decyzji o finansowaniu Zarzio[®]. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika zakładając, iż Zarzio[®] będzie przejmował pacjentów swojego leku referencyjnego czyli Neupogenu[®] bez wpływu na sprzedaż pegfilgrastymu (Neulasty[®]) lub lenograstymu (Granocyte 34). Założenie przedstawienia jedynie perspektywy NFZ wydaje się dopuszczalne biorąc pod uwagę, że koszt limitu, który ponosi NFZ będzie taki sam we wszystkich filgrastymach (Neupogen[®], Zarzio[®]). Natomiast dopłaty pacjentów w przypadku tych dwóch leków w perspektywie pacjenta będą różniły się znacząco – 3,2 PLN Zarzio 30 mln j.m. i 74,44 PLN w przypadku Neupogenu[®]. Wobec tak dużych różnic i braku możliwości wiarygodnego oszacowania zmian pozycji rynkowych filgarstymów po wprowadzeniu Zarzio[®] nie przedstawiono perspektywy pacjenta.

Ponadto przejmowanie rynku przez nowy preparat może przebiegać z jeszcze jednym uwarunkowaniem. Zgodnie ze stanowiskiem zespołu ekspertów dotyczącym stosowania czynników pobudzających granulopoezę „w przypadku leków generycznych, dla czynników pobudzających granulopoezę obecnie wprowadza się do leczenia leki biopodobne. Chociaż leki te są wytwarzane, opierając się na podobnym procesie technologicznym, to nie są identyczne i ich skuteczność, a w szczególności zależność efektu od dawki, nie jest tak dokładnie określona. Ponieważ to lekarz odpowiada za jakość leczenia, niewskazane jest automatyczne zastępowanie jednych preparatów czynników pobudzających granulopoezę przez inne. Również pod względem nadzoru nad bezpieczeństwem leku istotne jest, aby poszczególny chory był leczony jednym rodzajem preparatu, tak aby zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki można było jednoznacznie powiązać z rodzajem stosowanego preparatu”.

Zmiana powyższych założeń powoduje, iż analiza wnioskodawcy nie odpowiada obecnym warunkom. W związku z powyższym w niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej przedstawiona zostanie dodatkowo analiza wpływu na budżet przekazana przez firmę Lek Polska Sp. z o.o. (Spółka Grupy Sandoz) przy okazji oceny produktu leczniczego Zarzio[®] (██████████ Zarzio[®] (filgrastym) w leczeniu neutropenii występującej w przebiegu chorób nowotworowych. Analiza wpływu na budżet. Wersja 3.0. Warszawa, 2009. Załącznik AW - 56).

Inne ograniczenia analizy

- Załączone do analiz podmiotu odpowiedzialnego wyniki przeprowadzonego badania kwestionariuszowego, np. w etapie III (podano dane dotyczące okresu hospitalizacji w podziale na ciężką neutropenię i gorączkę neutropeniczną) nie są adekwatne do pytań zadanych w kwestionariuszu ekspertom (u jakiego odsetka pacjentów stosujących filgrastym lub lenograstym w profilaktyce gorączki neutropenicznej wskazane czynniki wzrostu stosowane są przez okres mniejszy niż ██████ a jaki odsetek – poniżej ██████ stosowania?), w etapie II (podano wyniki tylko dla odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka piersi i chłoniaka nieziarnicznego, a także dla schematów chemioterapii stosowanych w tych jednostkach chorobowych, pomimo, że w kwestionariuszu pytano

także o odsetek pacjentów z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuc, drobnokomórkowego płuc, innych postaci chłoniaków i innych nowotworów – poinformowano, że ze względu na dostępność danych klinicznych w ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub nowotworem piersi), co może mieć wpływ na wiarygodność zaprezentowanych wyników badania. Dodatkowo odnośnie liczebności populacji pacjentów stosujących analizowane substancje czynne w poszczególnych wskazaniach napisano, że „przeprowadzone obliczenia obarczone są niepewnością wynikającą przede wszystkim z jakości danych uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego.”.

- W przedstawionej analizie podmiotu odpowiedzialnego założono liniowy wzrost pacjentów stosujących Zarzio®. Był on jednak marginalny w stosunku

■ Założenie to wydaje się jednak błędne biorąc pod uwagę art. 38 pkt 5 ustawy: „Jeżeli w wykazach, o których mowa w art. 36 ust. 5 pkt 1 i art. 37 ust. 2 pkt 2, zamieszczono lek o nazwie międzynarodowej lub własnej, apteka może wydać, na zasadach określonych w art. 36 ust. 1, art. 37 ust. 1 i art. 43-46, również inny lek dopuszczony do obrotu, niezamieszczony w tych wykazach, a o tej samej nazwie międzynarodowej lub własnej, tej samej dawce, wielkości opakowania i drodze podania, pod warunkiem że jego cena nie jest wyższa od limitu ceny, a jeżeli limit nie został ustalony - od ceny leku zamieszczonego w wykazach.”

(Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=4&artnr=1036&czartnr=4>)

- Nie uwzględniono wzrostu liczebności populacji związanej ze wzrostem zachorowalności na nowotwory.
- Zestawienie zmian wynikających z nowych rozporządzeń refundacyjnych zawarto w poniższej tabeli:

Nazwa produktu	Dawka	Opakowanie	cena detaliczna [PLN]		limit [PLN]		koszt NFZ [PLN]		koszt pacjenta [PLN]	
			Dawna	Obecna	Dawny	Obecny	Dawny	Obecny	Dawny	Obecny
Filgrastym										
Neupogen	30 mln j.m. / 1 ml	5 fiolek/ 1 ml	■	1 135,89	■	816,86	■	800,86	■	335,03
Neupogen	30 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp-strz/0,5 ml	■	234,61	■	163,37	■	160,17	■	74,44
Neupogen	48 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp-strz/0,5 ml	■	369,80	■	261,40	■	258,20	■	111,60
Neupogen	48 mln j.m. / 1,6 ml	5 fiolek/ 1,6 ml	■	1 811,84	■	1 306,98	■	1 290,98	■	520,86
Zarzio*	0,6 mg/ml = 60 mln j.m./ml (0,3 mg/0,5 ml = 30 mln j.m./0,5 ml)	1 amp-strz/0,5 ml	■	163,37	■	163,37	■	160,17	■	3,2
Zarzio*	0,96 mg/ml = 96 mln j.m./ml (0,48 mg/0,5 ml = 48 mln j.m./0,5 ml)	1 amp-strz/0,5 ml	■	261,40	■	261,40	■	258,20	■	3,2
Pegfilgrastym										
Neulasta	6 mg / 0,6 ml	1 amp-strz/0,6 ml	■	3 812,03	-	-	■	3 808,83	■	3,2
Le nograstym										
Granocyte 34	33,6 MIU	1 fio ka	■	152,83 PLN	■	143,22	■	140,02	■	12,81

Nazwa produktu	Dawka	Opakowanie	cena detaliczna [PLN]		limit [PLN]		koszt NFZ [PLN]		koszt pacjenta [PLN]	
			Dawna	Obecna	Dawny	Obecny	Dawny	Obecny	Dawny	Obecny
Granocyte 34	33,6 MIU	5 fiolek	█	716,13/ 143,23 ^a	█	716,12/ 143,22 ^a	█	700,12/ 140,02 ^a	█	16,01/ 3,2 ^a

podano wartość dla 5 fiolek / 1 fiołki

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start>

5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

5.3.3.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz najbardziej prawdopodobny wpływu rozważanej decyzji dotyczącej wykluczenia stosowania produktu Neupogen® w analizowanym wskazaniu z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych na budżet płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej. Jak wspomniano powyżej są to dane uzyskane z modelu wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) po wprowadzeniu zmian w arkuszu „dane sprzedażowe”. Uaktualnienie miało na celu zmianę cen leków zgodną z obecnym statusem refundacyjnym.

Tabela Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki **wariantu pierwszego analizy** wpływu na budżet uwzględniające charakterystyczny **dla warunków aktualnej praktyki klinicznej** krótki okres podawania filgrastymu i lenograstymu w analizowanych wskazaniach [REDACTED] sugerują, że wykluczenie stosowania filgrastymu (Neupogen®) z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony płatnika publicznego w wysokości ok. [REDACTED] w każdym roku przeprowadzonej analizy.

W drugim wariantcie przyjęto – zgodnie z badaniami klinicznymi – okres podawania filgrastymu i lenograstymu wynoszący [REDACTED]

W takich warunkach wykluczenie stosowania filgrastymu (Neupogen®) z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą ok. [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wariantu nieuwzględniającego wykorzystania ocenianych produktów Neupogen® w innych wskazaniach niż profilaktyka pierwotna i profilaktyka wtórna wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. W analizie wrażliwości uwzględniono więc jedynie podawania filgrastymu w **profilaktyce gorączki neutropenicznej**.

Wyniki analizy wrażliwości zostały wykonane w dwóch wariantach: okres podawania filgrastymu i engrastymu charakterystyczny dla aktualnej praktyki lekarskiej i drugi wariant okres podawania obu preparatów jest taki jak w badaniach kinicznych. W niniejszym raporcie w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej podane zostaną wartości dla perspektywy płatnika publicznego (patrz pkt. 5.3.2 raportu).

Tabela wyniki analizy wrażliwości

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

--	--	--	--	--

Wyniki niniejszej analizy wrażliwości wskazują, że ograniczenie wykorzystania ocenianej interwencji wyłącznie do profilaktyki gorączki neutropenicznej może wpłynąć istotnie na wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet.

5.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Poniżej tak jak opisano w punkcie 6.3.2 przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet, które AOTM otrzymała przy okazji oceny produktu leczniczego Zarzio®.

Celem przedstawionej AOTM analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości wydatków ponoszonych przez płatnika w kolejnych latach po objęciu refundacją leku biopodobnego Zarzio®. W analizie przyjęto **5 - letni horyzont czasowy**. Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego** finansującego świadczenia zdrowotne.

Scenariusze rozpatrywane:

Pierwszy scenariusz (optymistyczny) po wprowadzeniu Zarzio® zakłada dostosowanie wyceny punktowej filgrastymu w kontraktach ze szpitalami, drugi (pesymistyczny) – pozostawienie wyceny na dotychczasowym poziomie.

W przedstawionej analizie ustalono pozycje rynkowe dla obu preparatów filgrastymu (Neupogen® i Zarzio®). Wykorzystano dane sprzedażowe uzyskane z bazy IMS dotyczące anastrozoli. Uzasadniono to faktem iż anastrozole, podobnie jak filgrastym należą do grupy leków wspomagających stosowanych w chemioterapii. Ponadto, oprócz analogicznego wskazania, także kategoria dostępności anastrozoli jest podobna do omawianego filgrastymu. Do analizy użyto danych odnośnie sprzedaży leku oryginalnego produktu leczniczego Arimidex® oraz jego odpowiednika - leku Atrozol®, który pojawił się na rynku jako pierwszy jego generyk. Nie wzięto przy tym pod uwagę, iż różnica kosztów miesięcznej terapii pomiędzy oboma preparatami anastrozoli jest zdecydowanie niższa w przypadku Neupogenu® i Zarzio®. Ponadto nie rozpatrywano specyfiki przejmowania rynku leków biopodobnych, a mianowicie zgłaszanego przez ekspertów klinicznych postulatu leczenia jednym lekiem jednego pacjenta (Źródło: Załącznik AW - 14). Dane dotyczące oszacowań podziału rynku należy traktować więc z dużą ostrożnością. Ponadto błędnie przyjęto założenie o wprowadzeniu na rynek polski Neulasty® w 2008 roku. Neulasta® uzyskała dopuszczenie do obrotu przez EMA w 2002 roku. Dane sprzedażowe uzyskane z NFZ obejmujące również rok 2007 wskazują na stabilną pozycję rynkową Neulasty®.

Cena producenta produktu leczniczego Zarzio® zaproponowana przez firmą Lek Polska Sp. z o.o. (Spółka Grupy Sandoz) w podsumowaniu wykonawczym złożonym wraz z pismem podmiotu odpowiedzialnego (Źródło: Załącznik AW - 56) to [REDACTED] oraz [REDACTED]. Brak modelu w wersji elektronicznej uniemożliwia wprowadzenie zmian wprowadzonych poprzez nowe rozporządzenia refundacyjne. Poniżej podane wyniki nie zawierają tych zmian.

Na podstawie przeprowadzonej analizy oszacowano, iż w przypadku obniżenia jedynie limitu refundacyjnego na wykazie leków refundowanych, oszczędności płatnika w latach 2010-2014 wyniosą (w mln PLN): [REDACTED]

Przy założeniu wprowadzenia Zarzio® do refundacji pociągnie za sobą obniżenie zarówno limitu refundacyjnego na wykazach leków refundowanych, jak i wyceny punktowej filgrastymu w katalogu chemioterapii, łączne oszczędności NFZ będą znacznie większe i wyniosą w latach 2010-2014 (w mln PLN) odpowiednio: [REDACTED]

Źródło: Załącznik AW 12, 56

5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Cytaty z analizy wnioskodawcy:

„Decyzja o braku kontynuacji finansowania produktu Neupogen® ze środków publicznych ograniczy dostępność analizowanej interwencji dla pacjentów i tym samym zmniejszy różnorodność schematów zapobiegania wystąpieniu zagrażającej życiu gorączki neutropenicznej w trakcie chemioterapii cytotoksycznej. W ten sposób ograniczy możliwości dostosowania rodzaju sposobu profilaktyki do

indywidualnych potrzeb chorego, co prawdopodobnie spowoduje, że zostaną osiągnięte gorsze wyniki chemioterapii nowotworów w leczeniu klinicznym w Polsce.

Stosowanie produktu Neupogen® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta, czy świadczeniodawcę. (...)

Leczenie produktem leczniczym Neupogen® może przebiegać zarówno w warunkach stacjonarnych, jak i w warunkach ambulatoryjnych/domowych; jego stosowanie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii lub hematologii.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu filgrastymu – uważa się, że decyzja o kontynuacji finansowania ww. leku nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia itp.). Co więcej stosowanie produktu Neupogen® nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Ze względu na obecność ocenianej interwencji w aktualnej praktyce klinicznej wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną zostały spełnione przez placówki medyczne, w których aktualnie stosowany jest produkt Neupogen®.

Podjęcie decyzji o braku kontynuacji finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet sugerują, że realizacji alternatywnego do istniejącej praktyki klinicznej scenariusza z wysokim prawdopodobieństwem będą towarzyszyć dodatkowe nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego.

Zakres dodatkowych nakładów finansowych uwarunkowany jest stopniem wykorzystania ocenianej interwencji: im więcej pacjentów stosuje finansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Neupogen® i/albo im dłużej oceniana interwencja będzie podawana tym wyższe będą dodatkowe nakłady finansowe Narodowego Funduszu Zdrowia wynikające z jego wykluczenia z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych.

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o kontynuacji finansowania ze środków publicznych produktu Neupogen® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Oceniana technologia spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach:

- wpływa na jakość życia pacjenta,
- przedłuża życie pacjentów należących do populacji najbardziej zagrożonej zgonem,
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo.

Wykluczenie ocenianej interwencji z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych może ograniczyć dostęp do świadczenia niezbędnego w celu skutecznej chemioterapii nowotworów.

Mając na uwadze specyfikę analizowanych stanów chorobowych w przypadku kontynuacji stosowania ocenianej interwencji, należy się spodziewać dużej korzyści dla małej grupy pacjentów najbardziej zagrożonych zgonem.

Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja może powodować problemy społeczne.

Decyzja o braku kontynuacji finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej:

- pogorszy poziom satysfakcji pacjentów ze względu na nieudostępnienie pacjentowi najbardziej skutecznego leku w zapobieganiu i leczeniu neutropenii ,
- może rodzić dylematy moralne wśród lekarzy prowadzących terapię analizowanych pacjentów.

Filgrastym (Neupogen®) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów AOTM-OT-0258

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o braku finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Neupogen® nie zidentyfikowano zwolenników podjęcia decyzji o wstrzymaniu finansowania leczenia Neupogenem ze środków publicznych”.

Źródło: Załącznik AW - 12

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Wnioski z przeprowadzonej analizy skłaniają do uznania filgrastymu z efektywną klinicznie metodę leczenia neutropenii i prewencji gorączki neutropenicznej w analizowanej populacji docelowej oraz wskazują na istotną statystycznie i klinicznie wyższość pegfilgrastymu nad filgrastymem w odniesieniu do najważniejszego punktu końcowego tj. ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w czasie całego okresu leczenia cytotoksycznego.

Źródło: Załącznik AW – 5

W ramach niniejszej analizy farmakoekonomicznej wykazano zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania produktu Neupogen® w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania produktów lenograstimu (Granocyte®) w analizowanym wskazaniu.

Źródło: Załącznik AW – 37

Podsumowując w ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykazano, że realizacja nowego scenariusza, uwzględniającego rezygnację z finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji (Neupogen®), z wysokim prawdopodobieństwem będzie wymagała dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego oraz będzie generować oszczędności dla pacjenta.

Źródło: Załącznik AW – 12

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych ze względu na „wieloletnie doświadczenie kliniczne – obejmujące zarówno praktykę bieżącą, jak i badania kontrolowane, w bardzo licznych ośrodkach hemato-onkologicznych na całym świecie, które potwierdza bezpieczeństwo i skuteczność preparatu, dostępność preparatu jest warunkiem bezpiecznego i skutecznego przeprowadzenia leczenia przeciwnowotworowego w zdefiniowanych jednostkach chorobowych i sytuacjach klinicznych filgrastim jest jednym z kilku różnych preparatów o podobnym działaniu i powinien być dostępny na równi z nimi jako alternatywa, ze względu na możliwe różnice tolerancji poszczególnych preparatów przez pacjenta”.

Wnioskowana technologia **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych: „nie znajdują argumentów przeciwnych, z wyjątkiem ewentualnych konsekwencji ekonomicznych, o ile miałyby one większe znaczenie społeczne”

Stanowisko własne eksperta: „Filgrastim jest lekiem, który w odnośnym wskazaniu został wprowadzony jako pierwszy i doświadczenie w jego stosowaniu jest nieporównanie większe niż w przypadku wszystkich innych leków alternatywnych. Doświadczenie to potwierdza ważną rolę tego leku w hemato-onkologii, pod warunkiem zastosowania zgodnego z powszechnie akceptowanymi wskazaniami i zaleceniami.

Wyrażam przekonanie, że dostępność filgrastimu powinna być zapewniona”.

Źródło: Załącznik AW - 7

6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **filgrastym (Neupogen) – we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii**

cytotoksycznej na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Odnalezione **rekomendacje kliniczne** pochodzą z 16 instytucji z 9 krajów oraz 1 organizacji europejskiej. Określają populację docelową pacjentów, u których zastosowanie preparatów G-CSF (lenograstym, filgrastym, pegfilgrastym) jest zasadne, w odniesieniu do profilaktyki pierwotnej i wtórnej neutropenii i gorączki neutropenicznej oraz leczenia FN. Podkreślono wpływ w/w preparatów na skrócenie czasu trwania neutropenii, hospitalizacji oraz antybiotykoterapii, przy braku wpływu na całkowite przeżycie.

Odnalezione **rekomendacje finansowe** pochodzą z 6 instytucji z 4 krajów. Są to rekomendacje pozytywne, bądź pozytywne z ograniczeniami. Podkreślają porównywalną efektywność filgrastymu i lenograstymu oraz fakt, iż skuteczność w zmniejszeniu ryzyka gorączki neutropenicznej nie zawsze przyczynia się do oszczędności. Pegfilgrastym zaleca się, gdy jest on opcją efektywną kosztowo – przy dłuższym przewidywanym czasie trwania neutropenii.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 11 randomizowanych badań klinicznych, w ramach których oceniano efekty kliniczne filgrastymu w analizowanym wskazaniu, z których: 3 badania dotyczyły porównania filgrastymu z placebo, 1 badanie dotyczyło porównania Neupogenu® z filgrastymem biopodobnym – Zarzio®, 5 badań klinicznych porównujących filgrastym z pegfilgrastymem dotyczyło pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową (rak piersi lub chłoniaki), natomiast 2 badania zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej z rozpoznaniem mięsaka. We wszystkich odnalezionych badaniach klinicznych o wysokiej wiarygodności oprócz publikacji Hartman LC et al. 1997 porównywane preparaty G-CSF podawano w ramach profilaktyki pierwotnej wystąpienia gorączki neutropenicznej; w przypadku tej publikacji oceniano wyniki terapii ciężkiej neutropenii. W ramach przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo) filgrastymu z lenograstymem w analizowanym wskazaniu.

Skuteczność FIL vs PLC

Wyniki badań porównujących zastosowanie filgrastymu w porównaniu do placebo w profilaktyce wystąpienia neutropenii wykazały, iż zastosowanie filgrastymu wiązało się **ze znamioną redukcją ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej** oraz **skróceniem czasu trwania ciężkiej neutropenii** w czasie I cyklu chemioterapii. Ponadto w badaniu klinicznym Crawford J. et al., 1991 wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść filgrastymu w odniesieniu do placebo odnośnie **ryzyka rozwoju ciężkiej neutropenii** w czasie I cyklu chemioterapii. Stosowanie filgrastymu w dobowej dawce wynoszącej 230 µg/m² znamienne wpłynęło na **redukcję częstości hospitalizacji** oraz **konieczności dożylnego stosowania antybiotyków** z powodu wystąpienia ciężkiej neutropenii z gorączką (Trillet-Lenoir V. et al., 1993). W referencyjnym badaniu klinicznym wykazano również, że podawanie filgrastymu zmniejsza ryzyko konieczności redukcji dawek leków cytostatycznych stosowanych w ramach chemioterapii (Trillet-Lenoir V. et al., 1993).

Wyniki przeprowadzonej **metaanalizy** wykazały **znamioną statystycznie różnicę** między **grupami na korzyść podawania filgrastymu** w odniesieniu do placebo w przypadku takich punktów końcowych jak wystąpienie gorączki neutropenicznej w I cyklu oraz hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej.

Porównanie FIL vs PEGF

W większości badanych punktów końcowych wykazano brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami, którym podawano filgrastym i pegfilgrastym. Różnice odnotowano natomiast w:

- **Wystąpieniu neutropenii** – badanie Holmes 2002b (wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pegfilgrastymu w dawce 100 µg/kg **ale tylko w III cyklu chemioterapii**)
- **Wystąpieniu gorączki neutropenicznej** - badanie Holmes 2002b (wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pegfilgrastymu w dawce 100 µg/kg, I-IV cykl)
- **Czas trwania neutropenii** - znamioną różnicę na korzyść podawania pegfilgrastymu (100µg/kg) w badaniu Holmes et al. 2002b obserwowano w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie kolejnych 3 cykli chemioterapii (II-IV). Większą skuteczność pegfilgrastymu ale tylko w I cyklu wykazano w badaniu Grigg et al. 1997. W badaniu Holmes 2002a wykazano istotną statystycznie korzyść po stronie filgrastymu ale tylko w I cyklu leczenia.

Przeprowadzona **metaanaliza** wyników badań Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al., 2002b, Green M.D. et al., 2003 potwierdziła **brak znamiennej różnicy** między stosowaniem filgrastymu a pegfilgrastymu w populacji pacjentek z rakiem piersi w odniesieniu do: **ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w trakcie I cyklu** chemioterapii (RR = 1,00; 95% CI: 0,92; 1,10; p=0,92) oraz czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii (WMD = 0,03; 95% CI: -0,21; 0,26; p=0,82).

Brak znamienych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami G-CSF wykazano ponadto w metaanalizie wyników badań obejmujących pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub ziarnicą złośliwą poddanych chemioterapii CHOP lub ESHAP (Vose J.M. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003) w odniesieniu do **czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii** (WMD = -0,62; 95% CI: -1,33; 0,10; p=0,10).

Metaanaliza wyników badań Holmes F.A. et al. 2002a, Holmes F.A. et al., 2002b, Green M.D. et al., 2003 w odniesieniu do ryzyka **wystąpienia gorączki neutropenicznej w czasie I cyklu chemioterapii** wykazała **brak znamiennej różnicy** pomiędzy podawaniem pegfilgrastymu, a stosowaniem wielokrotnych iniekcji filgrastymu w populacji chorych z rakiem piersi i otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną (RR = 1,53; 95% CI: 0,90; 2,62; p=0,12).

Przeprowadzona **metaanaliza** wyników badań Vose J.M. et al., 2003, Grigg A. et al., 2003 obejmujących populację pacjentów z chłoniakami również wykazała **brak statystycznie istotnej różnicy** między grupami w przypadku oceny **ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej** (RR = 1,10; 95% CI: 0,42; 2,85; p=0,83).

Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazał na **statystycznie istotną różnicę** pomiędzy grupami na korzyść pegfilgrastymu tylko w odniesieniu do **ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej** w czasie wszystkich cykli chemioterapii łącznie (RR = 0,56; 95% CI: 0,35; 0,89; p=0,015) w badaniach Holmes F.A. et al., 2002b Green M.D. et al., 2003 (populacja chorych z rakiem piersi poddanych chemioterapii docetaksemem w skojarzeniu z doksorubicyną).

FIL VS PEGF (populacja pediatryczna)

W 2 badaniach (Fox E. et al., 2009, Wendelin G. et al., 2005) bezpośrednio porównujących filgrastym z pegfilgrastym populację pediatryczną z mięsakami poddaną chemioterapii mielosupresyjnej **nie wykazano znamienych różnic** w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii oraz ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (Fox E. et al., 2009) oraz odnośnie czasu trwania neutropenii 4 stopnia, a także częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej w trakcie pierwszych 6 cykli chemioterapii wielolekowej (Wendelin G. et al., 2005).

FILG VS LEN

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących filgrastym i lenograstym autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego rozważali wykonanie porównania pośredniego. Ze względu na duże różnice pomiędzy dostępnymi badaniami klinicznymi odstępiono od niego. Przedstawiono jedynie ich opisową analizę. W związku z obserwowanymi znacznymi różnicami pomiędzy skutecznością filgrastymu oraz lenograstymu w porównaniu z placebo w referencyjnych badaniach klinicznych, autorzy analiz wnioskodawcy uznali iż **nie można wnioskować o wyższości któregośkolwiek z analizowanych preparatów G-CSF**.

FIL VS Zarzio®

Dostępne wyniki badań wskazały na mniejszą częstość wystąpienia **neutropenii IV stopnia** u pacjentów z rakiem piersi przyjmujących preparat Zarzio®.

Różnica w średnim czasie trwania neutropenii IV stopnia między wynikami otrzymanymi u osób przyjmujących Zarzio® a danymi literaturowymi dla preparatu Neupogen® mieściła się w przedziale biopodobności tj. (1 dzień; + 1dzień).

Bezpieczeństwo

W badaniach porównujących **filgrastym z placebo** do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem granulocytarnego czynnika wzrostu należały bóle kostne o małym lub umiarkowanym nasileniu.

Ocena bezpieczeństwa FIL vs PEGF

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi wśród pacjentów u których podawany jest filgrastym lub pegfilgrastym były **bóle kostne**. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Autorzy analizy dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili metaanalizę dla wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania filgrastymu w porównaniu z pegfilgrastymem w przypadku 2 punktów końcowych tj. częstości występowania bólów kostnych oraz wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Nie wykazała ona również istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- ryzyka wystąpienia bólów kostnych (RR=0,93 [95% CI: 0,74; 1,16], p=0,52);
- ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (RR=0,98 [95% CI: 0,48; 2,02], p=0,96).

W badaniu Fox 2009 obejmującym populację pediatryczną zauważonymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem G-CSF (I-IV cykl) były: ból kostny (w stopniu ≤ 2 wg NCI-CTC) oraz **zapalenie błon śluzowych** (w stopniu ≥ 2 wg NCI-CTC). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu a filgrastymu odnośnie ryzyk występowania niniejszych działań niepożądanych (odpowiednio $RR=1$ [0,26;3,88], $p>0,05$; $RR=0,57$ [0,20;1,51], $p>0,05$).

Celem analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego była ocena zasadności ekonomicznej z **perspektywy płatnika za świadczenia medyczne** (NFZ i pacjent) dla stosowania produktu Neupogen® (filgrastym; Amgen Sp. z o.o.) w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania w analizowanym wskazaniu pegfilgrastymu (Neulasta®) i lenograstymu (Granocyte 34®).

Wyniki analizy farmakoekonomicznej świadczą, że **uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu (QALYG)** w wyniku zastosowania produktu Neupogen® w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej:

- towarzyszą oszczędności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynoszące [redacted] w odniesieniu do lenograstymu i przy uwzględnieniu zastosowania porównywanych produktów w ramach profilaktyki pierwotnej,
- towarzyszą oszczędności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynoszące [redacted] w odniesieniu do lenograstymu i przy uwzględnieniu zastosowania porównywanych produktów w ramach profilaktyki wtórnej.

Zastosowaniu produktu Neulasta® w miejsce filgrastymu towarzyszy wyższa skuteczność kliniczna oraz mniejsze koszty: oszczędności towarzyszące uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia ocenianej interwencji przez schemat profilaktyczny uwzględniający podawanie pegfilgrastymu wynoszą: [redacted] w przypadku zastosowania porównywanych produktów w ramach, odpowiednio: profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej.

Wyniki niniejszej analizy świadczą, iż **zastosowanie produktu Neupogen® w celu skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości wystąpień gorączki neutropenicznej dominuje nad zastosowaniem lenograstymu (Granocyte®) oraz zostało zdominowane przez stosowanie produktu Neulasta® z analizowanym wskazaniu.**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena, konsekwencji finansowych dla **płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta** w przypadku podjęcia decyzji o rezygnacji z finansowania ze środków publicznych stosowania filgrastymu (Neupogen®) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. Analizę wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki **wariantu pierwszego analizy** wpływu na budżet uwzględniające charakterystyczny **dla warunków aktualnej praktyki klinicznej** krótki okres podawania filgrastymu i lenograstymu w analizowanych wskazaniach [redacted] sugerują, że **wykluczenie** stosowania filgrastymu (Neupogen®) z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony płatnika publicznego w wysokości [redacted] w każdym roku przeprowadzonej analizy.

W drugim wariantcie przyjęto – zgodnie z badaniami klinicznymi – okres podawania filgrastymu i lenograstymu wynoszący [redacted]

W takich warunkach wykluczenie stosowania filgrastymu (Neupogen®) z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą ok. [redacted]

[redacted] który przekazał swoją opinie do tematu nie znalazł argumentów przeciwko finansowaniu przedmiotowej technologii medycznej.

7. Piśmiennictwo

- [1] Almenar D, Mayans J, Juan O. Pegfilgrastym and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain--results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 May;18(3):280-6.
- [2] Bhana N. Granulocyte colony-stimulating factors in the management of chemotherapy-induced neutropenia: evidence based review. *Curr Opin Oncol*. 2007 Jul;19(4):328-35.
- [3] Borget IDP: Pegfilgrastim - A health economic model to assess overall cost-effectiveness. *EJHP Practice* 2009; 15(5):58-61.
- [4] Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny AM, Thyss A et al. Efficacy of le nograstym on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995; 13(10):2629-2636.
- [5] Cappozzo C. Optimal use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with cancer who are at risk for chemotherapy-induced neutropenia. *Oncol Nurs Forum*. 2004 May;31(3):569-76.
- [6] Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P et al. Le nograstym prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(7):1564-1571.
- [7] Conforti A et al. Musculoskeletal Adverse Drug Reactions: A Review of Literature and Data from ADR Spontaneous Reporting Databases. *Current Drug Safety*, 2007, 2, 47-63
- [8] 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
- [9] Crawford J, Ozer H, Stoller R. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):164-70.
- [10] Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastym in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Support Cancer Ther*. 2005 Oct 1;3(1):36-46.
- [11] Fox E, Widemann BC, Hawkins DS. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastym versus filgrastym after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7361-7.
- [12] Gascon P, Fuhr U, Sörgel F et al. <https://extranet.uj.edu.pl/DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kinzig-Schippers%20M%22%5BAuthor%5DDevelopment%20of%20a%20new%20G-CSF%20product%20based%20on%20biosimilarity%20assessment>. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21(7):1419-29.
- [13] Gebbia V, Testa A, Valenza R, Borsellino N, Cipolla C, Cannata G et al. A prospective evaluation of the activity of human granulocyte-colony stimulating factor on the prevention of chemotherapy-related neutropenia in patients with advanced carcinoma. *J Chemother* 1993; 5(3):186-190.
- [14] Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, Bastion Y, Tilly H, Bosly A et al. Placebo-controlled phase III study of le nograstym (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(3-4):289-300.
- [15] Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. International Pegfilgrastym 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastym versus daily filgrastym in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14(1):29-35.
- [16] Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P. International Study Group. Open-label, randomized study of pegfilgrastym vs. daily filgrastym as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1503-8.
- [17] Grossi F, Tiseo M. Granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Jun;58(3):221-30.
- [18] Hartman LC, Tschetter LK et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Chemotherapy-Induced Afebrile Neutropenia. *NEJM* 1997; 25 (336):1776-1780.
- [19] Holmes F, Jones S, O'Shaughnessy J et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastym and daily injection filgrastym in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Annals of Oncology* 13: 903-909, 2002.
- [20] Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastym once per cycle versus daily filgrastym as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 1;20(3):727-31.
- [21] Kubista E, Glaspy J, Holmes FA, Green MD et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastym is similar to daily filgrastym in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 3(6):391-398.

-
- [22] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21):3158-3167.
- [23] Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(2):129-146.
- [24] Morrison VA, Wong M, Hershman D. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastym or pegfilgrastym associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm*. 2007 May;13(4):337-48.
- [25] Mucenski JW, Shogan JE. Maximizing the outcomes in cancer patients receiving chemotherapy through optimal use of colony-stimulating factor. *J Manag Care Pharm*. 2003 Mar-Apr;9(2 Suppl):10-4.
- [26] Pinto L, Liu Z, Doan Q. Comparison of pegfilgrastym with filgrastym on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2283-95.
- [27] Renwick W, Pettengell R, Green M. Use of filgrastym and pegfilgrastym to support delivery of chemotherapy: twenty years of clinical experience. *BioDrugs*. 2009;23(3):175-86.
- [28] Schippinger W, Holub R, Dandachi N. Frequency of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving epirubicin and docetaxel/paclitaxel with colony-stimulating growth factors: a comparison of filgrastym or lenograstym with pegfilgrastym. *Oncology*. 2006;70(4):290-3.
- [29] Siena S, Piccart MJ, Holmes FA. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastym per chemotherapy cycle and daily filgrastym in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep*. 2003 May-Jun;10(3):715-24.
- [30] Sierra JS: A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: Results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. *BMC Cancer* 195; 8 , 2008. Article Number:195. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1993;29A(3):319-24.
- [31] Spunt SL, Irving H, Frost J, Sender L, Guo M, Yang BB, Dreiling L, Santana VM: Phase II, randomized, open-label study of pegfilgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28:1329-1336.
- [32] Vose JM, Crump M, Lazarus H. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastym compared with daily filgrastym after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 1;21(3):514-9.
- [33] Wendelin G, Lackner H, Schwinger W. Once-per-cycle pegfilgrastym versus daily filgrastym in pediatric patients with Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Aug;27(8):449-51.
- [34] Weycker D, Malin J, Kim J et al. Risk of hospitalization with pegfilgrastym versus filgrastym prophylaxis, a retrospective cohort study [abstract 6580]. Poster presented at the 44th Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology 2008; May 30-June 3, 2008 (Chicago).

8. Załączniki

Załączniki

- Załącznik AW - 1 Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia
- Załącznik AW - 2 Rekomendacja NCCN 2010
- Załącznik AW - 3 Rekomendacja ASCO
- Załącznik AW - 4 Rekomendacja EORTEC 2006
- Załącznik AW - 5 [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna preparatu Neupogen® (filgrastym) w leczeniu neutropenii oraz profilaktyce gorączki neutropenicznej w czasie chemioterapii chorób nowotworowych. Przegląd systematyczny. Kraków, wrzesień 2010;
- Załącznik AW - 6 Zalecenia Polskiej Unii Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Załącznik AW - 7 Stanowisko [REDAKTOWANE]
- Załącznik AW - 8 ChPL produktu leczniczego Neulasta®
- Załącznik AW - 9 ChPL produktu leczniczego Granocyte 34®
- Załącznik AW - 10 ChPL produktu leczniczego Zarzio®
- Załącznik AW - 11 Pismo NFZ odnośnie przekazanych danych dotyczących populacji
- Załącznik AW - 12 [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji dla płatnika publicznego decyzji o braku finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Neupogen® (filgrastym) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, wrzesień 2010;
- Załącznik AW - 13 ChPL produktu leczniczego Neupogen®
- Załącznik AW - 14 opinia Rady Konsultacyjnej odnośnie Zarzio®
- Załącznik AW - 15 Europa: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – 2003, 2006
- Załącznik AW - 16 USA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2010
- Załącznik AW - 17 USA: American Society of Clinical Oncology (ASCO) - 2006
- Załącznik AW - 18 Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) – 2009 - Kielbiński et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk : Via Medica, 2009
- Załącznik AW - 19 Polska: Stanowisko Zespołu Ekspertów 2009 Bidziński, Wojtukiewicz, Krzemieniecki, Tomczak, Drosik, Zaucha Sierko, Bialik, Hołowiecki. Stanowisko zespołu ekspertów dotyczące stosowania czynników pobudzających granulopoezę. Onkologia w Praktyce Klinicznej tom 5 nr 4. 2009
- Załącznik AW - 20 Francja – Prescrire 1995, 2006
- Załącznik AW - 21 Francja: Haute autorité de santé (HAS) – 2004
- Załącznik AW - 22 Hiszpania: Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia (ICO) – 2004
- Załącznik AW - 23 Kanada: Cancer Care Ontario (CCO) – 2009
- Załącznik AW - 24 Niemcy: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - 2009
- Załącznik AW - 25 Niemcy: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) - 2008
- Załącznik AW - 26 Portugalia: Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) - 2008
- Załącznik AW - 27 Wielka Brytania: Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN) – 2009;
- Załącznik AW - 28 Wielka Brytania: North Wales Cancer Network (NWCN) - 2007
- Załącznik AW - 29 Włochy: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) – 2009
- Załącznik AW - 30 Szkocja: Lothian Joint Formulary (LJF) 2010
- Załącznik AW - 31 Wielka Brytania: London New Drugs Group (LNDG) – 2007
- Załącznik AW - 32 Kanada: Committee to Evaluate Drugs (CED) - 2010
- Załącznik AW - 33 Kanada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) - 1997
- Załącznik AW - 34 Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – 1993, 2002, 2008, 2009
- Załącznik AW - 35 Francja: Haute autorité de santé (HAS) – 2005
- Załącznik AW - 36 [REDAKTOWANE] Zastosowanie produktów Neupogen® (filgrastym) w ramach skrócenia czasu neutropenii oraz zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2010;
- Załącznik AW - 37 [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania produktu Neupogen® (filgrastym) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów w warunkach polskich. Analiza farmakoekonomiczna. Kraków, wrzesień 2010;
- Załącznik AW - 38 Crawford J et al., 1991
- Załącznik AW - 39 Trillet-Lenoir V et al., 1993
- Załącznik AW - 40 Hartman LC, et al. 1997

Załącznik AW - 41	Gascon P. et al., 2010
Załącznik AW - 42	Holmes F. et al., 2002a
Załącznik AW - 43	Holmes F. et al., 2002b
Załącznik AW - 44	Green M.D. et al., 2003
Załącznik AW - 45	Vose J.M. et al., 2003
Załącznik AW - 46	Grigg A. et al., 2003
Załącznik AW - 47	Fox E. et al., 2009
Załącznik AW - 48	Wendelin G. et al., 2005
Załącznik AW - 49	Gisselbrecht C. et al., 1997
Załącznik AW - 50	Bui B.N. et al., 1995
Załącznik AW - 51	Chevallier B. et al., 1995
Załącznik AW - 52	strategia wyszukiwania BIN
Załącznik AW - 53	Raport Zarzio®
Załącznik AW - 54	Raport Granocyte®
Załącznik AW - 55	Krzakowski M. Drobnokomórkowy rak płuca. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej
Załącznik AW - 56	analiza podmiotu odpowiedzialne go Zarzio®