



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Lenograstym (Granocyte 34[®])
w skróceniu czasu trwania
i zmniejszeniu nasilenia
neutropenii po leczeniu
cytostatykami**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0259

Warszawa, styczeń 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

- [redacted] – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych
- [redacted] (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń, Wydział Oceny Technologii Medycznych

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

- [redacted] (stanowisko z dnia 08.03.2010 r. otrzymano dnia 25.03.2010 r.)
- [redacted] (stanowisko z dnia 12.03.2010 r. otrzymano dnia 18.03.2010 r.)
- [redacted] (stanowisko z dnia 10.05.2010 r. otrzymano dnia 13.05.2010r)
- [redacted] (stanowisko z dnia 14.01.2010r. otrzymano dnia 21.01.2010r.)

Ponadto z prośbą o opinie zwrócono się do następujących ekspertów:

- [redacted] (odmowę przygotowania stanowiska otrzymano dnia 5.01.2011 r., [redacted])
- [redacted] (do dnia 24.01.2010 r. nie otrzymano odpowiedzi)

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

| | |
|---------|---|
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEK | analiza efektywności klinicznej |
| ALL | ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia) |
| AML | ostra białaczka szpikowa (acute myelogenous leukemia) |
| ANC | całkowita liczba neutrofilów (absolute neutrophil count) |
| ARDS | zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome) |
| ARH | typ pęcherzykowy mięsaka prążkowanokomórkowego (alveolar rhabdomyosarcoma) |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| bd | brak danych |
| BC | nowotwór sutka (breast cancer) |
| BIA | analiza wpływu na system opieki zdrowotnej |
| CFU-GM | komórki prekursorowe układu granulocytarnego (<i>colony forming unit-granulocyte, monocyte</i>) |
| CFU-S | komórki tworzące kolonie śledzionowe (<i>colony forming unit- spleen</i>) |
| CML | przewlekła białaczka szpikowa (chronic myelogenous leukemia) |
| CT | badanie kliniczne |
| ERH | (recurrent embryonal rhabdomyosarcoma) |
| ES | mięsak Ewinga (Ewing's sarcoma) |
| FIL | filgrastym |
| FN | gorączka neutropeniczna (febrile neutropenia) |
| G-CSF | czynnik wzrostu kolonii granulocytów |
| GCT | guz zarodkowy |
| HD / HL | chłoniak ziarniczny Hodgkina (Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma) |
| i.v. | dożylnie podanie leku |
| LEN | lenograstym |
| m.c. | masa ciała |
| MDS | zespół mielodysplastyczny (myelodysplastic syndrome) |
| MM | szpiczak mnogi (multiple myeloma) |
| MRD | minimalna choroba resztkowa |
| N | wartość zgodna z normą |
| NBL | neuroblastoma |
| NHL | chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin's lymphoma) |
| ns | nieistotne statystycznie |
| PEG | pegfilgrastym |
| Ph | chromosom Philadelphia |
| PS | stopień sprawności (performance status) |
| QALD | liczba dni życia skorygowanych jakością |
| QALY | liczba lat życia skorygowanych jakością |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne |
| rhG-CSF | rekombinowany ludzki G-CSF |
| s.c. | podskórne podanie leku |
| SCLC | drobnokomórkowy rak płuca (small cell lung cancer) |
| WLR | wykaz leków refundowanych |

Spis treści

| | | |
|------------|---|----|
| 1. | Podstawowe informacje o wniosku | 5 |
| 2. | Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. | Problem zdrowotny | 7 |
| 2.1.1. | Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 7 |
| 2.2. | Opis świadczenia opieki zdrowotnej | 8 |
| 2.2.1. | Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli | 8 |
| 2.2.2. | Opis świadczeń alternatywnych | 9 |
| 2.2.3. | Liczebność populacji wnioskowanej | 10 |
| 2.3. | Interwencje wnioskowane i komparatory | 11 |
| 2.3.1. | Interwencje | 11 |
| 2.3.1.1. | Zagadnienia rejestracyjne | 12 |
| 2.3.1.2. | Wskazania zarejestrowane | 12 |
| 2.3.1.3. | Wskazania, których dotyczy wniosek | 12 |
| 2.3.1.4. | Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie | 12 |
| 2.3.1.5. | Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną | 13 |
| 2.3.2. | Komparatory | 14 |
| 2.3.2.1. | Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu | 14 |
| 2.3.2.2. | Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję | 14 |
| 2.3.2.3. | Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce | 14 |
| 2.3.2.4. | Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .. | 15 |
| 2.3.2.5. | Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce | 15 |
| 2.3.2.6. | Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną | 16 |
| 3. | Opinie ekspertów | 17 |
| 4. | Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej | 19 |
| 4.1. | Rekomendacje kliniczne | 19 |
| 4.2. | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 22 |
| 5. | Finansowanie ze środków publicznych | 24 |
| 5.1. | Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 24 |
| 5.2. | Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach | 24 |
| 6. | Wskazanie dowodów naukowych | 25 |
| 6.1. | Analiza kliniczna | 25 |
| 6.1.1. | Metodologia analizy klinicznej | 25 |
| 6.1.2. | Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi | 34 |
| 6.1.3. | Wyniki analizy klinicznej | 35 |
| 6.1.3.1. | Skuteczność (efektywność) kliniczna | 35 |
| 6.1.3.1.1. | Informacje z raportu | 35 |
| 6.1.3.1.2. | Inne odnalezione informacje | 40 |
| 6.1.3.2. | Bezpieczeństwo | 41 |
| 6.1.3.2.1. | Informacje z raportu | 42 |
| 6.1.3.2.2. | Inne odnalezione informacje | 43 |
| 6.2. | Analiza ekonomiczna | 44 |
| 6.2.1. | Metodologia analizy ekonomicznej | 44 |
| 6.2.2. | Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi | 47 |
| 6.2.3. | Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej | 48 |
| 6.2.3.1. | Informacje z raportu | 48 |
| 6.2.3.2. | Inne odnalezione informacje | 49 |
| 6.3. | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 50 |
| 6.3.1. | Metodologia oceny | 50 |
| 6.3.2. | Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM | 51 |
| 6.3.3. | Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia | 53 |
| 6.3.3.1. | Informacje z raportu | 53 |
| 6.3.4. | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne | 55 |
| 7. | Podsumowanie | 56 |
| 7.1. | Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę | 56 |
| 7.2. | Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich | 56 |
| 7.3. | Kluczowe informacje i wnioski z raportu | 56 |
| 8. | Piśmiennictwo | 59 |
| 9. | Załączniki | 61 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-02-04 MZ-PLE-460-8365-201/GB/10
(pismo z dnia 3 lutego 2010 r.)

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11.01.31 MZ-PLE-460-8365-346/GB/10

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

„Granocyte 34 (lenograstim) we wskazaniu skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”

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

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:

lenograstim (Granocyte 34[®])

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

skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami

Wnioskodawca (pierwotny):

Brak informacji.

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Chugai -Aventis (20, Avenue Raymond Aron, 92-165 Antony Cedex, Francja)
Sanofi - Aventis Sp. z.o.o. (ul. Bonifraterska 17, Warszawa, Polska)

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

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

| Substancja | Nazwa handlowa | Podmiot odpowiedzialny | Wytwórca | |
|---------------|----------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| G-CSF | lenograstym | Granocyte | Chugai -Aventis | |
| | 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 |
| pegfilgrastym | Neulasta | Amgen Europe B.V. | Amgen Europe B.V. | |

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 – **lenograstym (Granocyte 34)** – **we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii po leczeniu cytostatykami** na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pismem z dnia 12.01.2011 r. Ministerstwo Zdrowia poprosiło o odniesienie się w **stanowiskach RK i rekomendacjach Prezesa AOTM do kwestii zasadności tworzenia wspólnego limitu refundacji wymienionych leków oraz zasad tworzenia tego limitu** (w oparciu o koszty DDD lub o koszt terapii w jednym cyklu leczenia, z uwzględnieniem średniego czasu leczenia poszczególnymi produktami).

2.1. Problem zdrowotny

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) we krwi do wartości $< 1,5 \times 10^9/L$. Neutropenia u chorych na nowotwory powstaje najczęściej wskutek mielotoksycznego oddziaływania chemioterapii (60–80%) i radioterapii, jak również w wyniku naciekania szpiku kostnego (nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego oraz niektóre guzy lite), w przebiegu zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych). Występuje u **25–40% chorych** po raz pierwszy poddawanych chemioterapii, w zależności od charakterystyki leczonej grupy i indywidualnych czynników ryzyka. U chorych wcześniej leczonych mielotoksycznymi schematami chemioterapii ryzyko wystąpienia neutropenii szacuje się na niemal 100%.

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.

Powikłaniem neutropenii jest gorączka neutropeniczna - FN (*febrile neutropenia*), definiowana wg Infectious Diseases Society of America jako temperatura w jamie ustnej $\geq 38,3^\circ C$ w pojedynczym pomiarze lub $\geq 38^\circ C$ utrzymująca się co najmniej godzinę oraz liczba neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/L$ (neutropenia stopnia 4; agranulocytoza) lub $< 1,0 \times 10^9/L$ (neutropenia stopnia 3), jeżeli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości $< 0,5 \times 10^9/L$.

Źródło:

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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

Neutropenia spowodowana chemioterapią ma ostry przebieg, niesie ze sobą dużo wyższe ryzyko infekcji niż neutropenia przewlekła, jest przyczyną częstych i trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i/lub grzybiczych, może prowadzić też do dysfunkcji wielonarządowej, posocznicy z hipotonią lub wstrząsu

septycznego. Zakażenia w przebiegu neutropenii wymagają stosowania intensywnego leczenia – głównie przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybicznego oraz wielokrotnie są przyczyną hospitalizacji, a śmiertelność z nimi związana wynosi 5–30%. Gorączka neutropeniczna stanowi stan zagrożenia życia u chorych podczas leczenia cytostatycznego. Ponadto neutropenia może prowadzić do odraczania kolejnych podań leków lub redukcji dawek, a w efekcie do zmniejszenia skuteczności chemioterapii.

Wg stanowisk eksperckich:

„Ciężkie infekcje u osób z głęboką neutropenią stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu” (■■■■■■■■■■). „Powikłania infekcyjne, poza wznową choroby nowotworowej, są wiodącą przyczyną śmierci zarówno chorych na nowotwory, poddanych leczeniu cytostatykami, jak i dzieci z neutropenią w przebiegu chorób wrodzonych wymienionych powyżej. Częste pobyty w szpitalu z powodu powikłań bakteryjnych lub grzybiczych, bolesne owrzodzenia w jamie ustnej, przewlekłe zapalenie przyzębia - oto problemy chorych z neutropenią” (■■■■■■■■■■).

Skutkiem neutropenii u osób z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii cytotoksycznej może być przedwczesny zgon (■■■■■■■■■■), niezdolność do pracy (■■■■■■■■■■) oraz przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia (■■■■■■■■■■).

Źródło:

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 AW-13, AW-14, AW-15

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Powikłania neutropenii mogą być ograniczone poprzez stosowanie czynników pobudzających granulopoezę, w tym G-CSF (**czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych: lenograstym, pegfilgrastym i lenograstym**).

Wnioskowana technologia medyczna (lenograstym) może zapobiegać przedwczesnemu zgonowi (■■■■■■■■■■), ratuje życie i nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia (■■■■■■■■■■).

„Czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych przyspiesza normalizację hematologiczną - skraca okres leuko- i neutropenii, zwiększa również liczbę monocytów, co uważane jest za zjawisko korzystne w obliczu zwiększonego ryzyka powikłań infekcyjnych, jakie stwierdzono u pacjentów po chemioterapii. Jego stosowanie pozwala zmniejszyć liczbę zgonów spowodowanych leczeniem choroby nowotworowej” (■■■■■■■■■■).

██████████). „Omawiana technologia nie ma działania przeciwnowotworowego, a jedynie może zapobiec przedwczesnemu zgonowi z powodu powikłań leczenia przeciwnowotworowego” ██████████). Jednakże „nie jest to odpowiedź pełna. Neutropenia po intensywnej chemioterapii łączy się najczęściej (a po transplantacji zawsze) z głęboką małopłytkowością, która także może być bezpośrednią przyczyną zgonu” (██████████).

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Substancje czynne stanowiące komparatory dla lenograstymu według analiz producenta, tj. filgrastym i pegfilgrastym są finansowane ze środków publicznych w Polsce, zarówno w lecznictwie otwartym, jak i zamkniętym.

Tabela 2. Charakterystyka interwencji: G-CSF (wg Tabeli 1 z AE podmiotu odpowiedzialnego)

| charakterystyka | Substancja czynna | | | |
|-------------------------|---|--|---|--|
| | lenograstym | filgrastym | pegfilgrastym | |
| Wskazania rejestracyjne | Neutropenia po leczeniu cytostatykami | Zapobieganie wystąpieniu i zmniejszenie nasilenia polekowych neutropenii po cytostatykach, w tym także chorych na ostrą białaczkę szpikową <i>de novo</i> | Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i MDS) | Skrócenie czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i MDS). |
| | Mobilizacja | Mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej | Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej | - |
| | Przeszczep szpiku | Zmniejszenie nasilenia oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów (z rozrostem nowotworowym nie wywodzącym się ze szpiku) poddawanych terapii mieloablacyjnej, u których wykonano następnie przeszczep szpiku kostnego oraz którzy zostali zakwalifikowani jako pacjenci ze zwiększonym ryzykiem przedłużającej się ciężkiej neutropenii | skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii | - |
| | Ciężka wrodzona, cykliczna lub idiopatyczna neutropenia | - | Ciężka wrodzona, cykliczna lub idiopatyczna neutropenia z ANC 0,5 x 10 ⁹ /l oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie - w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem. | - |
| | Przewlekła neutropenia u pacjentów z HIV | - | Przewlekła neutropenia (ANC ≤ 1,0 x 10 ⁹ /l) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii | - |

Tabela 3. Dawkowanie G-CSF w wybranych wskazaniach (wg Tabeli 8 z BIA podmiotu odpowiedzialnego)

^a 1 fiolka LEN zawiera 33,6 j.m. (MIU), co odpowiada 263 µg; ^b 1 fiolka / ampułko-strzykawka FIL zawiera 30 mln j.m. (300 µg) lub 48 mln j.m. (480 µg); ^c 1 ampułko-strzykawka PEGF zawiera 6 mg pegfilgrastymu; ^d codziennie do powrotu ANC do poziomów prawidłowych; ^e dawka początkowa 10 µg /kg/dobę, gdy ANC >1x10⁹/L następuje redukcja dawki do 5 µg/kg/dobę; ^f dawka jednorazowa podawana na początku leczenia niezależna od masy ciała pacjenta

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wg Podmiotu Odpowiedzialnego:

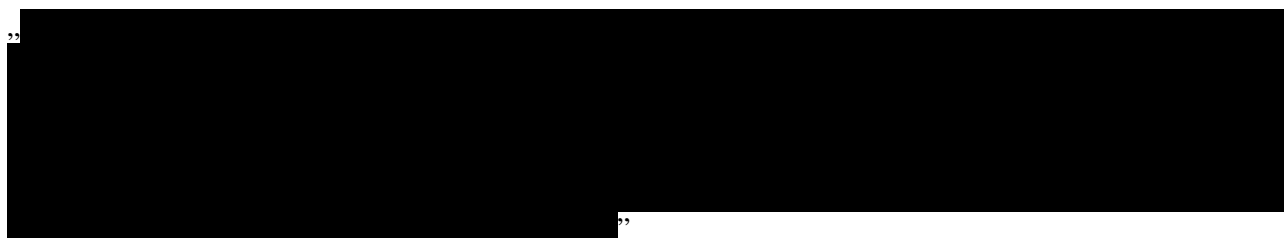
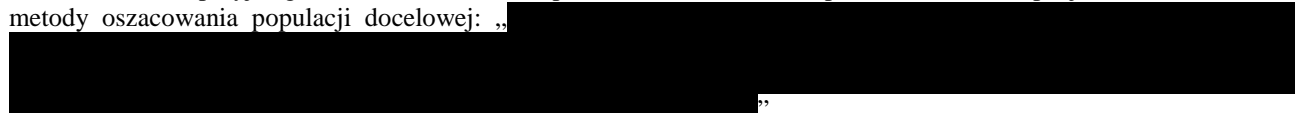
„

 ”

Tabela 4. Prognozowana liczba epizodów neutropenii oraz liczba PBSCT i BMT w latach 2010-2015 (wg Tabeli 32 z BIA podmiotu odpowiedzialnego).

^a w zależności od przyjętego dawkowania LEN: w przeliczeniu na masę lub powierzchnię ciała pacjenta; ^b uzasadnienie metody oszacowania populacji docelowej: „

 ”.

Liczebność populacji wnioskowanej wg stanowisk eksperckich:

„Wspomaganie odnowy krwiotworzenia po chemioterapii dotyczy około **10 000 osób rocznie** ()”.

Według „liczba chorych, którzy mogą być poddani tej procedurze jest **niemożliwa do oszacowania**. Nie jest to jednak liczba duża – np. w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w pierwszym kwartale br. na ok. 1000 chorych leczonych cytostatykami, G-CSF otrzymało z w/w (patrz p. 2.3.1.4 oraz 7.2 niniejszego raportu) wskazań dwóch pacjentów.”

Zgodnie z opinią „wszystkie choroby nowotworowe - 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-3, AW-8, AW-9, AW-11

Liczebność populacji wnioskowanej wg DGL NFZ:

Tabela 5. Liczebność populacji wg danych DGL NFZ

^a 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 niniejszym raporcie nie uwzględniono tych danych.

Źródło: załącznik AW-7

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

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 nieglikolizowanym rHuG-CSF wykazuje większą stabilność i aktywność *in vitro*. Kliniczne znaczenie glikozylacji 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-4

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Dnia 12.12.1997 r. preparat Granocyte 34[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej – pozwolenie nr 7420. Pozwolenie przedłużono 14.03.2003 r.

Źródło: załącznik AW-4

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Lenograstym zmniejsza częstotliwość zakażeń, czas leczenia antybiotykami drogą parenteralną i skraca okres hospitalizacji u chorych, u których w przebiegu leczenia cytostatycznego występowała neutropenia z gorączką.

U pacjentów tych zaleca się w trakcie kolejnych kursów leczenia stosowanie lenograstymu. **Profilaktyczne zastosowanie** od pierwszego kursu leczenia jest uzasadnione, gdy u chorego występują czynniki ryzyka neutropenii i infekcje.

- **Mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej.**

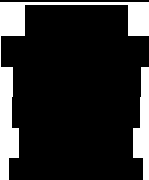
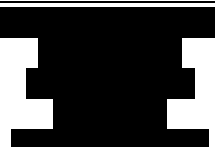
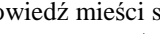
Źródło: załącznik AW-4

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Wskazanie zgodne z jednym ze wskazań rejestracyjnych: „skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”.

Źródło: załącznik AW-6

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

| Ekspert | Stanowisko |
|---|---|
|  | „- Mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej, - Wspomaganie odnowy krwiotworzenia po chemioterapii, - Leczenie granulocytopenii wrodzonej (Kossmanna).” |
|  | „Odpowiedź mieści się częściowo w moim stanowisku zamieszczonym w p. 2.” (patrz p. 7.2. niniejszego raportu).  za akceptowalne uznaje zastosowanie preparatów G-CSF w sytuacjach klinicznych takich jak zakażenia (zwłaszcza posocznica bakteryjna lub grzybicza u chorego z głęboką neutropenią) u chorych leczonych konwencjonalnie cytostatykami i chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Podanie G-CSF „u części chorych z <u>istniejącą</u> |

| Ekspert | Stanowisko |
|---------------|--|
| [REDAKTOWANE] | neutropenią związaną z chemioterapią jest <u>konieczne</u> . Natomiast profilaktyka neutropenii z zastosowaniem G-CSF może być uzasadniona jedynie w wybranych, bardzo dobrze udokumentowanych przypadkach” |
| [REDAKTOWANE] | „- skrócenie okresu neutropenii po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych - mobilizacja komórek CD34+ przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych - leczenie niedokrwistości plastycznej - leczenie zespołu mielodysplastycznego (MDS) przebiegającego z ciężką neutropenią - leczenie przewlekłej neutropenii w przebiegu chorób uwarunkowanych genetycznie: SCN(ciężkiej wrodzonej neutropenii), CyN(cyklicznej neutropenii), zespołu Shwachmana-Diamonda, GSDIb (glikogenozy typu IB), zespołu Bartha, zespołu WHIM, ALPS (autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego), 3 kwasie organicznych przebiegających z ciężką neutropenią (MMA, IVA, PA); - leczenie neutropenii u chorych na AIDS - profilaktyka powikłań infekcyjnych u noworodków z NAIN (alloimmunizacyjna neutropenia noworodków) i neutropenią spowodowaną stanem przedrzucawkowym u matki. Wg oszacowania własnego chorobowość w przypadku chorób wrodzonych przebiegających z przewlekłą neutropenią wynosi około 40 w skali kraju, natomiast zapadalność około 5-7 na rok.” |
| [REDAKTOWANE] | „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).” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pierwotnie zlecenie Ministerstwa Zdrowia (oraz jego modyfikacje) odnośnie produktu leczniczego Granocyte 34 (lenograstym) dotyczyło wskazania: mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej (pismo znak MZ-PLE-4650-6132-1/CK/08 z dnia 3.01.2008r., pismo znak MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 z dnia 1.09.2009r., pismo znak MZ-PLE-460-8365-931/GB/09 z dnia 21.10.2009r.). Pismem z dnia 3.02.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-201/GB/10 Ministerstwo Zdrowia zmodyfikowało pierwotne zlecenie, rozdzielając ocenę dla wskazań: mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej (art. 31n) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii po leczeniu cytostatykami (art. 31 e-h).

Produkt leczniczy Granocyte 34 we wskazaniu: mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej stanowił przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej w dniu 12.04.2010r.

W piśmie znak MZ-PLE-460-8365-346/GB/10 z dnia 9.11.2010r. Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM m.in. odnośnie produktu Granocyte 34 (we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii po leczeniu cytostatykami) w terminie do 31 stycznia 2011r., podkreślając konieczność wskazania właściwego zdaniem Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM modelu finansowania stymulatorów wzrostu kolonii granulocytowych ze środków publicznych w przypadku rekomendowania jego kontynuacji.

We wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii 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, filgrastym (Neupogen[®]) – pismo zlecające z dnia 24.11.2009 r. znak MZ-PLE-460-8365-129/GB/09 oraz z dnia 3.02.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-201/GB/10.

2.3.2. Komparatory

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

Tabela 6. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg stanowisk eksperckich.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|---|
| [REDACTED] | „Granocyte, Neupogen, Neulasta przy czym powyżej podane liczby chorych dotyczą wszystkich trzech leków łącznie. Najczęściej w tych wskazaniach jest stosowany Neupogen, następnie Granocyte, a najrzadziej Neulasta.” |
| [REDACTED] | „G-CSF (jeden lub drugi preparat).” |
| [REDACTED] | „Neuopgen, Neulasta.” |
| [REDACTED] | „Filgrastim, Lenograstim, Peg-filgrastim, lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio).” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

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

Tabela 7. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg stanowisk eksperckich.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|--|
| [REDACTED] | „Dwa leki tj. Granocyte i Neupogen od dawna współistnieją na rynku, a Neulasta jest preparatem stosunkowo nowym. W niedalekiej przyszłości zostaną wprowadzone również leki biopodobne z tej grupy.” |
| [REDACTED] | „Stosowanie filgrastimu.” |
| [REDACTED] | „Zastosowanie pegylowanej postaci czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (NEULASTA), gdyż ułatwia leczenie i wykonywanie zaleceń (compliance) przez chorych, a także znacznie redukuje ilość iniekcji.” |
| [REDACTED] | „Filgrastim, Peg-filgrastim, lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio)” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

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

Tabela 8. Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg stanowisk eksperckich.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|---|
| [REDACTED] | „Obecnie najbardziej zbliżoną cenę ma Neupogen, a przyszłości zapewne tańsze będą leki biopodobne.” |
| [REDACTED] | „Brak.” |
| [REDACTED] | „FILGRASTIM (Neupogen).” |
| [REDACTED] | „Prawdopodobnie lek biopodobny” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

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

Tabela 9. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg stanowisk eksperckich.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|---|
| [REDACTED] | „Granocyte i Neupogen w porównywalnych dawkach są podobnie skuteczne. Neulasty nie można do nich bezpośrednio przyrównać, gdyż jest to preparat o przedłużonym działaniu, który zwykle podaje się tylko raz.” |
| [REDACTED] | „Stosowanie filgrastymu.” |
| [REDACTED] | Filgrastym (Neupogen).” |
| [REDACTED] | „Skuteczność wszystkich leków alternatywnych jest zbliżona. Nie są dostępne badania porównawcze o dostatecznej mocy dowodowej, aby dokonać uprawnionego porównania.” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

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

Tabela 10. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg stanowisk eksperckich.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|---|
| [REDACTED] | „Wytyczne nie rekomendują żadnego konkretnego preparatu tylko G-CSF, czyli macierzystą w stosunku do tych preparatów cytokinę krwiotwórczą” |
| [REDACTED] | „Brak ścisłych wytycznych określających rodzaj preparatu granulocytowego czynnika wzrostu. Zalecenia światowe posługują się określeniem G-CSF.” |
| [REDACTED] | „FILGRASTIM (Neupogen) ^a |
| [REDACTED] | „Rekomendacje międzynarodowe nie podają preferencji poszczególnych preparatów ze względów j.w. (<i>patrz punkt 2.3.2.4 niniejszego raportu</i>). 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.” |

^a Bibliografia: 1) Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled, phase III study of Filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 1997;90:4710-4718; 2) American Society of Clinical Oncology (1994) American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 2471±2508; 3) American Society of Clinical Oncology (1996) Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 14, 1957±1960; 4) Crawford, J., Ozer, H., Stoller, R., Johnson, D., Lyman, G., Tabbara, I., Kris, M., Grous, J., Picozzi, V., Rausch, G., Smith, R., Gradishar, W., Yahanda, A., Vincent, M., Stewart, M. & Glaspy, J. (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 325, 164±170; 5) Deb, G., Donfrancesco, A., Sio, L.D., Cozza, R., Castellano, A., Paole, F. & Helson, L. (1998) Shortened time to recovery from chemotherapy induced neutropenia in pediatric patients with high dose combined cytokines. *Anticancer Research*, 18, 489±492; 6) Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the

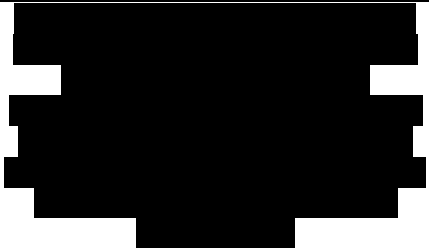
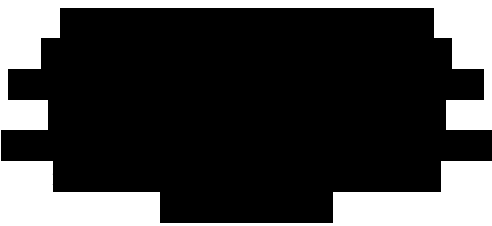
urothelium. *N Engl J Med.* 1988;318:1414-1422; 7) 7. Neidhart J, Mangalik A, Kohler W, et al. Granulocyte colony-stimulating factor stimulates recovery of granulocytes in patients receiving dose-intensive chemotherapy without bone-marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1989;7:1685-1691; 8) Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1989;60:121-128; 9) 9. Maher, D., Lieschke, G., Green, M., Bishop, J., Stuart-Harris, R., Wolf, M., Sheridan, W.P., Kefford, R.F., Cebon, J., Olver, I., McKendrick, J., Toner, G., Bradstock, K., Lieschke, M., Cruickshank, S., Tomita, D.K., Hoffman, E.W., Fox, R.M. & Morstyn, G.(1994) Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo controlled trial. *Annals of Internal Medicine,* 121, 492±501.”

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

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

Rada Konsultacyjna AOTM wydała dotychczas 1 rekomendację oraz 1 opinię dotyczącą finansowania technologii lekowych w neutropenii u pacjentów z chorobą nowotworową.

Tabela 11. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące preparatów G-CSF.

| Stanowisko Rady Konsultacyjnej | Treść rekomendacji | Uwagi |
|--|--|---|
|  |  | W 2010 r. rekomendacja została WYKREŚLONA z powodów formalnych |
| Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 14.09.2010r. w sprawie skuteczności i bezpieczeństwa produktu Zarzio[®], będącego lekiem biopodobnym do preparatu Neupogen[®], stosowanego w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych | Na podstawie analiz AOTM, dokumentacji przedstawionej przez producenta leku Zarzio [®] i opinii ekspertów klinicznych nie można jednoznacznie uznać , że skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo jego stosowania nie różnią się w sposób istotny od preparatu Neupogen [®] | Temat został omówiony na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej w dniu 30.08.2010 r. |

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>, opinia RK

3. Opinie ekspertów

Tabela 12. Argumenty za finansowaniem lenograstymu ze środków publicznych wskazane przez ekspertów klinicznych.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|--|
| [REDACTED] | „Neutropenia po leczeniu cytostatykami zależnie od swojego natężenia i czasu utrzymywania się jest albo stanem zagrożenia życia albo bezpośredniego zagrożenia życia. W tej sytuacji metoda lecznicza, która skraca czas trwania i zmniejsza natężenie neutropenii ma znaczenie jako metoda ratująca życie. Takie metody powinny moim zdaniem być finansowane ze środków publicznych.” |
| [REDACTED] | „Wg światowych opinii (NCCN, EORTC, ASCO – 2006, 2007 r.) czynnik wzrostu granulocytów skraca czas trwania i zmniejsza nasilenie neutropenii związanej z chemioterapią. Dlatego też instytucje te opracowały wskazania do stosowania G-CSF przynajmniej w określonych grupach pacjentów jako profilaktyki powikłań w przypadku spodziewanej przedłużonej i głębokiej neutropenii.” |
| [REDACTED] | „Badania, obejmujące duże grupy pacjentów onkologicznych, wykazały efektywność stosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych w leczeniu i zapobieganiu neutropenii po zastosowaniu cytostatyków. Leczenie to pozwoliło zmniejszyć ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń bakteryjnych oraz grzybiczych, przyspieszało gojenie owrzodzeń powstających w jamie ustnej, a także skracało okres pobytu chorych w szpitalu, co przyczyniło się do redukcji kosztów leczenia pacjentów po chemioterapii. Przyspieszenie powrotu chorych do domu poprawiało także ich samopoczucie i przyspieszało powrót do zdrowia.” |
| [REDACTED] | „- 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 przyczynia się do bezpiecznego i skutecznego przeprowadzenia leczenia przeciwnowotworowego w zdefiniowanych jednostkach chorobowych i sytuacjach klinicznych - lenograstim 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.” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

Tabela 13. Argumenty przeciwko finansowaniu lenograstymu ze środków publicznych wskazane przez ekspertów klinicznych.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|--|
| [REDACTED] | „Nie znam powodów.” |
| [REDACTED] | „Wystarczy finansować jeden preparat G-CSF; może, ale nie musi być to lenograstim.” |
| [REDACTED] | „Leczenie chorych po chemioterapii powinno być prowadzone w warunkach szpitalnych, aby monitorować wystąpienie potencjalnych powikłań.” |
| [REDACTED] | „nie znajduję argumentów przeciwnych, z wyjątkiem ewentualnych konsekwencji ekonomicznych, o ile miałyby one większe znaczenie społeczne.” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

Tabela 14. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania lenograstymu ze środków publicznych.

| Ekspert | Stanowisko |
|------------|--|
| [REDACTED] | „Wspomniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Natomiast jej nadużywanie polegające na stosowaniu w krótkotrwałej i łagodnej neutropenii powinno być ograniczone za pomocą zaleceń przygotowywanych przez uznane gremia specjalistów powoływane przez towarzystwa naukowe lub przez instrukcje konsultanta krajowego.” |
| [REDACTED] | „W moim przekonaniu istnieją przypadki, w których podanie G-CSF ma charakter ratunkowy. Są to przede wszystkim zakażenia, a zwłaszcza posocznica bakteryjna lub grzybicza u chorego z głęboką neutropenią. Dotyczy to zarówno konwencjonalnego leczenia cytostatykami jak i chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Nasilenie i czas trwania neutropenii po chemioterapii zależą mogą od wielu czynników – wydolności hemopoety, stopnia nacieczenia szpiku przez nieprawidłowe komórki, wieku, liczby kursów i intensywności chemioterapii. Zakażeniom, o różnej etiologii, sprzyjają także dodatkowe czynniki – m.in. hipogammaglobulinemia i leczenie immunosupresyjne. Generalnie – finansowanie ze środków publicznych podawania G-CSF u części chorych z <u>istniejącą</u> neutropenią związaną z chemioterapią jest <u>konieczne</u> . Natomiast profilaktyka neutropenii z zastosowaniem G-CSF może być uzasadniona jedynie w wybranych, bardzo dobrze udokumentowanych przypadkach. Nie uważam ponadto, aby udowodniono w sposób bezsporny przewagi jednego z obecnych na rynku preparatów nad drugim. Tym niemniej możliwość dysponowania dwoma preparatami G-CSF (leno- i filgrastim) jest korzystna, umożliwia m.in. lepszą gospodarkę lekami (różnice w dawkowaniu i konfekcjonowaniu obu preparatów pozwalają na wybór jednego z nich zależnie od masy i powierzchni ciała chorego).” |
| [REDACTED] | „Stosowanie preparatów czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych, w rozważanym wskazaniu, jest uznaną w Europie i na świecie metodą leczenia. Umożliwienie ambulatoryjnego podawania chorym preparatów rHuG-CSF jest także opłacalne z ekonomicznego punktu widzenia.” |
| [REDACTED] | „Dostępność lenograstimu powinna być zapewniona” |

Źródło: załącznik AW-8, AW-9, AW-10, AW-11

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 15. 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 | | umiarkowane efekty G-CSF; LEN - „nothing new” |
| Hiszpania | ICO | 2004 | | x | | |
| Niemcy | DGHO | 2008 | | x | | |
| | AkdÄ | 2009 | | x | | |
| Portugalia | SPH | 2008 | | x | | onkologia hematologiczna |
| Wielka Brytania | GMCCN | 2009 | | x | | |
| | NWCN | 2007 | | x | | |
| | LMSG | bd | | | | stosowanie w lecznictwie 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 FIL |
| | 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.

Amerykańskie rekomendacje **ASCO 2006** oraz **NCCN 2010** nie zalecają lenograstymu ze względu na fakt, iż nie jest on dostępny w USA.

4.1. 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).

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).

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

ASCO podkreśla konieczność wyboru schematów chemioterapii o wysokiej skuteczności i możliwie niskim ryzyku FN, jeśli są takie 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.

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).

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 porejstracyjne oraz doświadczenie kliniczne obejmujące ponad 7 mln chorych”.

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 chemioterapii, 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.

W rekomendacji z 1995 r. lenograstym otrzymał kategorię „*nothing new*”, jako lek pod względem efektywności podobny do filgrastymu i molgramostymu (dobry profil bezpieczeństwa w krótkim horyzoncie czasowym; nieznanym potencjalnym wpływem lenograstymu na inne linie komórek krwi – szczególnie krwinki płytkowe; nie zaobserwowano zmniejszenia śmiertelności w krótkim horyzoncie czasowym, w długim horyzoncie brak korzyści w odniesieniu do nawrotów choroby lub przeżycia).

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.

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 ($\geq 20\%$ 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 ($< 0,5 \times 10^9 / L$), 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).

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.

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.

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)

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**).

Wielka Brytania: Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG)

Granocyte (lenograstym) należy do leków przepisywanych wyłącznie przez specjalistów w leczeniu szpitalnym.

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-13- AW-26

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja: Haute autorité de santé (HAS) – 2009, 2006, 2004

Rekomenduje się finansowanie lenograstymu (Granocyte) na poziomie 100% w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniach: **skrócenie czasu trwania neutropenii** u pacjentów z rozrostem nowotworowym nie wywodzącym się ze szpiku, poddawanych terapii mieloablacyjnej, a następnie przeszczepu szpiku kostnego, których zakwalifikowano do grupy chorych o zwiększonym ryzyku przedłużającej się, ciężkiej neutropenii, stanowiącej zagrożenie życia pacjenta oraz skrócenie czasu trwania ciężkiej neutropenii i związanych z nią powikłań u pacjentów poddawanych jednej z chemioterapii, które wiąże się ze **zwiększoną częstością występowania neutropenii z gorączką**.

Lenograstym stosuje się profilaktycznie. Spodziewane obciążenie dla budżetu płatnika z tytułu nowotworów z neutropenią wywołaną przez chemioterapię jest niewielkie ze względu na niewielką liczbę pacjentów, pomimo udostępnienia leku w powszechnej praktyce lekarskiej. G-CSF (Granocyte, Neupogen) zajmują to samo miejsce w terapii.

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**.

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

Większość hematologów uznaje **filgrastym i lenograstim** 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 zrekompensowany przez zmniejszoną częstość występowania FN i krótszy pobyt w szpitalu.

Australia: Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health and Ageing and Medicare (DHAM) - 2010

Rekomenduje się finansowanie **lenograstymu** na zasadzie równoważności z **filgrastymem**.

Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – 1994, 2002

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

- pacjenci z rakiem sutka otrzymujący chemoterapię adjuwantową w standardowej dawce oraz pacjenci z HD leczeni I linią chemioterapii, u których we wcześniejszym cyklu wystąpił epizod FN lub przedłużona ciężka neutropenia (**profilaktyka wtórna**), gdy istnieją przesłanki do kontynuacji schematu oraz gdy spodziewana jest odpowiedź na chemoterapię przy zachowaniu terminowości,

-
- pacjenci leczeni agresywną chemoterapią w celu osiągnięcia wyleczenia lub znaczącej remisji: chorzy z ALL, nowotworem pochodzenia zarodkowego, neuroblastomą, NHL (stadium agresywne i umiarkowane), HD po nawrocie, mięsakiem Ewinga, kostniakomięsakiem, mięsakiem proążkowanokomórkowym, dzieci z nowotworem centralnego układu nerwowego.

Źródło: załączniki AW-27- AW-31

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Lenograstym (**Granocyte[®]**) 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).

Substancja czynna lenograstym 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 leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii).

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

Tabela 16. Refundacja lenograstymu (Granocyte[®]) w innych krajach - informacje odnalezione przez analityka (stan na styczeń 2011 r.)

| Kraj | Refundacja | 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 | | http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php http://www.mzcr.cz/leky.aspx |
| Finlandia | TAK | http://asiointi.kela.fi/laaekys_app/LaaekysApplication |
| 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 |
| Słowacja | | http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp |
| Szwajcaria | TAK | http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr |
| Wielka Brytania | TAK | http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp http://www.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 |

6. Wskazanie dowodów naukowych

Podmiot odpowiedzialny przekazał następujące analizy farmakoekonomiczne:

- [redacted] Analiza kliniczna lenograstymu w porównaniu z filgrastymem i pegfilgrastymem w profilaktyce i leczeniu neutropenii u pacjentów po chemioterapii. Przegląd systematyczny. Kraków, maj 2009 (aktualizacja sierpień 2010),
- [redacted] Analiza ekonomiczna terapii lenograstymem w porównaniu z filgrastymem i pegfilgrastymem w profilaktyce i leczeniu neutropenii. Kraków, wrzesień 2010,
- [redacted] Analiza wpływu na budżet płatnika preparatów zawierających G-CSF. Kraków, lipiec 2010.

Źródło: załączniki AW-1 - AW-3

6.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenograstymu z innymi rekombinowanymi ludzkimi czynnikami wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w profilaktyce i leczeniu neutropenii po leczeniu cytostatykami.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela 17. Porównanie metodyki AEK przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny z metodyką odnalezionych przeglądów.

| Publikacja | Wyszukiwanie | Kryteria włączenia dowodów naukowych | Włączone dowody naukowe | Uwagi |
|---------------------------|---------------|---|-------------------------------|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Kuderer 2007 ^a | do 12.2006 r. | Populacja: dorośli pacjenci z guzem litym lub chłoniakiem poddawani chemioterapii; Interwencje: LEN, FIL, PEG Komparator: PLC/NT, Punkty końcowe: śmiertelność związana z infekcją, śmiertelność wczesna, FN, względna intensywność dawki, działania niepożądane | 17 RCT - 3 493 pacjentów | Profilaktyka pierwotna neutropenii; wysoka heterogeniczność badań |
| Cooper 2009 ^a | do 06.2009r. | Populacja: dorośli pacjenci z guzem litym lub chłoniakiem poddawani chemioterapii; Interwencje: LEN, FIL, PEG, NT Punkty końcowe: FN | 24 RCT i CT - 5 294 pacjentów | Profilaktyka neutropenii; porównanie MTC; wysoka heterogeniczność badań; sponsor: Amgen |

^a Odnaleziono również inne przeglądy i opracowania wtórne, m.in: Lyman 2002, Shipping 2006, Bohlius 2008, Sasse 2009, Grossi 2006, Clark 2009, Sung 2007 - jednakże analizowano w nich efektywność G-CSF ogółem lub łącznie FIL i LEN (*daily G-CSF*) vs. PEGF, stąd nie odpowiadają one przedmiotowemu problemowi decyzyjnemu.

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, EmBase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*) przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu nie odnaleziono badań

pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, innych niż włączone do analizy podmiotu odpowiedzialnego, w tym innych niż typu *cross-over* badań porównujących lenograstym z aktywnym komparatorem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

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

Tabela 19. Charakterystyka dowodów naukowych włączonych do analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny (porównanie LEN vs. PLC).

| Badanie | | | | | | | | uwagi |
|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| - | | | | | | | | -pacjenci z grupy G-CSF: gorszy PS wg WHO, niższy początkowy poziom Hb - dane dla 1 cyklu (od 2 cyklu G-CSF w grupie kontrolnej) - możliwe opóźnienie chemioterapii przy zachowaniu dawki |
| - | | | | | | | | - terapia neoadiuwantowa, - wyłącznie kobiety - możliwe opóźnienie o tydzień kolejnych cykli chemioterapii -możliwe włączenie pacjentów z kontrolowaną infekcją |
| - | | | | | | | | - 3 / 17 poważnych infekcji przed randomizacją przyczyną wczesnej śmiertelności - u części pacjentów leczenie ratujące (salvage therapy) i LEN/PLC po indukcji - odnowa hematologiczna oceniana tylko u pacjentów z CR -starsi pacjenci |

Tabela 19 – cd.

| | | | | | | | | uwagi |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | | | - chemioterapia intensywnej dawki (2 tyg. cykl) - możliwe opóźnienie chemioterapii |
| | | | | | | | | - w grupie PLC pacjenci z dłuższym czasem od rozpoznania - w grupie 5µg/kg/d więcej osób z wcześniejszą radioterapią |
| | | | | | | | | - pacjenci nowo zdiagnozowani; - populacja azjatycka - w grupie LEN więcej osób z PS 0 |
| | | | | | | | | - możliwe przyspieszenie kolejnego cyklu chemioterapii - 1% pacjentów „not AML” |

[Redacted content]

Tabela 20. Charakterystyka dowodów naukowych włączonych do analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny (porównanie LEN vs. NT).

| | | | | | | | | uwagi |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z PS 0-1 możliwy autoPBSC zamiast drugiej konsolidacji, - w raporcie uwzględniono wyniki dla grupy, w której G-CSF i chemioterapii nie podawano jednocześnie |
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - chemoterapia intensywnej dawki - LEN w kontroli po chem. konsolidacyjnej, - także pacjenci z neutropenią przed chemioterapią - możliwe przyspieszenie kolejnego cyklu chemioterapii |
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - podwójna randomizacja ze względu na G-CSF i chemoterapię - w raporcie uwzględniono wyniki dla grupy, w której G-CSF i chemioterapii nie podawano jednocześnie (CHOP) - LEN podany 17 pacjentom z grupy kontrolnej (profilaktyka wtórna / utrzymanie intensywności dawki) - możliwa redukcja dawki chemioterapii po 1 cyklu; - stosowana profilaktyka p/infekcyjna |

Tabela 20 – c.d.

| | | | | | | | | uwagi |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | | | - Pacjenci wcześniej nieleczeni -możliwe opóźnienie chemioterapii i zmniejszenie dawki |
| | | | | | | | | - skomplikowany schemat chemioterapii -pacjenci wcześniej nieleczeni -możliwe opóźnienie chemioterapii i zmniejszenie dawki- leczenie podtrzymujące/ BMT po konsolidacji - w grupie G-CSF niższe WBC: 4,8 vs 9,3 |
| | | | | | | | | - populacja dzieci (w tym kolkoro <1r.ż. - pacjenci wcześniej poddani chemioterapii - więcej pacjentów z t(4;11) w grupie GCSF |

[Redacted content]

Tabela 20 - c.d.

| | | | | | | | | uwagi |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - badanie japońskie - indukcja: 3 dawki LEN, brak grupy kontrolnej; konsolidacja: 3 dawki LEN i brak leczenia (uwzględniona w raporcie) - wyniki wspólne dla 3 dawek LEN i 4 cykli chem. - randomizacja przed każdym cyklem chemioterapii konsolidacyjnej |
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - 4 pacjentów z grupy NT otrzymało G-CSF -chemioterapia wysokiego ryzyka FN - populacja dzieci - stosowana profilaktyka p/infekcyjna |
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - wyniki 2 badań (chem. indukcyjna), nr 2: G-CSF podawany równocześnie z chemoterapią -pacjenci wcześniej nieleczeni - możliwe podanie CSF w grupie kontrolnej w ciężkiej infekcji - w grupie G-CSF mniej mężczyzn - objawy infekcji w czasie randomizacji u 11 pacjentów -u części pacjentów SCT po konsolidacji |
| | | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci wcześniej nieleczeni -możliwość intensyfikacji dawki -radioterapia czaszki w 1 i po 3 cyklu - G-CSF podawany równocześnie z cytostatykiem |



Tabela 21. Skrócona charakterystyka dowodów naukowych włączonych do porównania MTC –FIL/PLC, FIL/NT, FIL/PEGF (na podstawie aneksu do AEK przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny)

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

- 1) W analizie przedłożonej przez producenta nie uwzględniono badań Gebbia 1993 oraz Gebbia 1994 – jako powód podano brak informacji odnośnie rodzaju zastosowanego czynnika G-CSF. Natomiast według przeglądów Kuderer 2007 oraz Cooper 2007 badania te dotyczyły porównania lenograstymu z placebo. Nie odnaleziono pełnego tekstu w/w badań (wystąpiono do autora badania z prośbą o przekazanie publikacji jednak nie uzyskano odpowiedzi).
- 2) Spośród 17 badań uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim (LEN vs PLC/NT) jedynie 3 badania charakteryzowały się wysoką jakością, 4 - umiarkowaną, a 10 - niską jakością. Należy zwrócić uwagę, że metaanaliza badań niskiej jakości może prowadzić do uzyskania wyników obarczonych błędem [21]. Nie przedstawiono osobno metaanaliz wyników badań o najwyższej wiarygodności. Spośród RCT włączonych do porównania pośredniego metodą MTC, 35 prób klinicznych charakteryzowało się niską jakością, 9 badań klinicznych średnią, a 14 - wysoką jakością.
- 3) Badania włączone do analizy charakteryzują się **wysoką heterogenicznością** pod względem **metodologii, włączonej populacji** (wiek, rozpoznanie, schematy chemioterapii o różnym potencjale mielosupresyjnym) oraz **interwencji** (dawka, max. czas podawania G-CSF). Wg podmiotu odpowiedzialnego „różnice w zakresie populacji, interwencji, komparatora, metodyki czy długości okresu obserwacji wydają się odzwierciedlać różnorodność jednostki chorobowej i nie stanowią przeszkody przy kumulacji ilościowej”.
- 4) Skuteczność lenograstymu oceniano w oparciu o badania dotyczące pacjentów z guzami litymi, chłoniakami i białaczkami. Do przeglądu systematycznego włączono m.in. RCT dotyczące pacjentów ze szpiczakiem mnogim (Takagi 2001), wtórną ostrą białaczką szpikową - AML (Wheatley 2009, Amadori 2005) i ostrą białaczką limfoblastyczną - ALL (Hołowiecki 2002, Michel 2000, Thomas 2004, Ohno 1993). Tymczasem według ChPL: „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 pacjentów z ostrą białaczką *de novo* i dobrym wynikiem badania cytogenetycznego, tzn. t(8;21), t(15;17) i inv (16). Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Granocyte 34 u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wtórną ostrą białaczką szpikową i przewlekłą białaczką szpikową. Dlatego produktu Granocyte nie powinno się stosować w tych wskazaniach.”
- 5) Metaanaliza obejmuje m.in. badania typu *dose-dense*, w których podanie G-CSF umożliwiało zwiększenie intensywności chemioterapii (Gisselbrecht 1997; Woll 1995). Wg przeglądu Kuderer 2007 różna intensywność dawki chemioterapii może mieć mylący wpływ na częstość gorączki neutropenicznej (FN).
- 6) Brak jest konsekwentnego podejścia przy włączaniu wyników badań do metaanalizy: Thomas 2004 (LEN równocześnie z / po chemioterapii), Woll 1995 (LEN podawany równocześnie z chemioterapią), Burton 2006 oraz Amadori 2005 (uwzględnione wyniki grupy, gdzie LEN podawano po chemioterapii). Wg ChPL „lenograstymu nie należy stosować równocześnie z chemioterapią przeciwnowotworową”. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi podanie G-CSF rozpoczyna się 24h-72h po chemioterapii. Wyniki badań [Kuderer 2007] wskazują, iż efektywność G-CSF jest mniejsza, jeśli podanie następuje tego samego dnia, co chemioterapia, > 4 dni po chemioterapii lub po wystąpieniu neutropenii. Ponadto w większości badań z 3-tygodniowym cyklem chemioterapii FIL oraz LEN podawano aż do uzyskania odnowy hematologicznej, zgodnie z charakterystyką produktu, podczas gdy w praktyce klinicznej G-CSF podaje się często przez krótszy czas, co może wpływać na efektywność [Leonard 2003]. Zgodnie z opinią ██████████ „optymalny czas podawania lenograstimu powinien wynosić 10-12 dni (od 24-72 godz. po ostatnim podaniu cytostatyku do stabilnej i zadowalającej odnowy neutrofilii. W praktyce, mediana liczby dni podawania leku wynosi 5-6 w przypadku profilaktyki pierwotnej i 6-7 w przypadku profilaktyki wtórnej, co jest uważane za postępowanie suboptymalne.”
- 7) W żadnym z badań włączonych do AEK nie oceniano jakości życia pacjentów. Ponadto w raporcie **nie analizowano punktów końcowych istotnych dla praktyki klinicznej**, takich jak **czas hospitalizacji, czas terapii antybiotykami** podawanymi parenteralnie, trombocytopenia, jakkolwiek wyniki te były przedstawione we włączonych RCT.
- 8) Zastrzeżenia budzi sposób przeprowadzenia metaanalizy dla niektórych punktów końcowych, przykładowo kumulowano dane dotyczące FN dla 4 cykli chemioterapii (Gisselbrecht 1997) z danymi dla 1 cyklu (Patte 2002), gdzie z kolejnym cyklem chemioterapii może wzrastać stopień mielosupresji.

- 9) Zaobserwowano nieścisłości oraz błędy w ekstrakcji danych i kumulacji wyników, przykładowo:
- w raporcie oceniano występowanie infekcji udokumentowanych mikrobiologicznie lub silne kliniczne podejrzenie infekcji. Nie uwzględniono wyników badania Dombret 1995, gdzie przedstawiono dane dla poważnych i zagrażających życiu infekcji, badania Hołowiecki 2002 – gdzie przedstawiono udokumentowane infekcje (*culture confirmed*) i badania Gatzemeier 2000;
 - punkt końcowy - terapia przeciwgrzybiczna: w badaniu Patte 2002 dostępne dane dla cykli 1 i 2, w raporcie uwzględniono tylko cykl 1, w którym zaobserwowano istotne różnice (podczas gdy w cyklu 2 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie)
 - błąd w ekstrakcji danych z badań: Hołowiecki 2002 (śmiertelność wczesna), Chevallier 1995 (infekcje udokumentowane: w publikacji źródłowej brak istotnych różnic, w raporcie różnice istotne statystycznie);
 - nie przedstawiano wszystkich wyników np. w Wheatley 2009 - czas do uzyskania ANC >0,5x10⁹/L oraz osobno do ANC >1x10⁹/L w 1 cyklu indukcji. W raporcie uwzględniono wynik tylko dla 2 cyklu.
- 10) W analizie w podgrupach nie uwzględniono parametru ryzyka wystąpienia FN związanego z zastosowaną chemioterapią. Badania na różnych schematach dają odmienne wyniki, poza tym kryterium to wymienione jest w rekomendacjach klinicznych (ryzyko>20%) [AW-14, AW-15].

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

W niniejszym raporcie przedstawiono rezultaty porównania lenograstymu z placebo / brakiem leczenia (w postaci wyników metaanalizy lub wyników badań pierwotnych, gdy nie przeprowadzono kumulacji), wyniki badania typu *cross-over* dla porównania lenograstymu z filgrastymem oraz wyniki porównania pośredniego. Dodatkowo uwzględniono rezultaty przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny analizy w warstwach – jeśli uzyskały one moc statystyczną.

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

METAANALIZY I PORÓWNIANIA POŚREDNIE

Odnalezione meta analizy charakteryzowały się wysoką heterogenicznością pod względem metodologii włączonych badań oraz populacji, stąd ich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 29. Występowanie gorączki neutropenicznej - wyniki porównania pośredniego metodą MTC (Mixed Treatment Comparison) dla lenograstymu, filgrastymu, pegfilgrastymu i braku leczenia wg Cooper 2009

| Porównanie | Liczba badań | N | Metaanaliza badań head-to head RR [95% CI] | | Porównanie pośrednie MTC ^b RR [95% CI] | |
|--------------|-----------------|-----------------------|---|-----------------------|--|------------------------------|
| | | | RCT | CT | RCT | CT |
| PEGF vs. NT | RCT: 4 CT: 5 | RCT: 1819 CT: 2386 | 0.31 (0.12 – 0.76) | 0.29 (0.15 – 0.55) | 0.36 (0.22 – 0.61) | 0.34 (0.23 – 0.54) |
| FIL vs. NT | 9 ^a | 1835 | 0.61 (0.53 – 0.72) | | 0.56 (0.44 – 0.68) | 0.55 (0.43 – 0.67) |
| LEN vs. NT | 5 ^a | 467 | 0.62 (0.44 – 0.88) | | 0.49 (0.28 – 0.72) | 0.49 (0.28 – 0.71) |
| PEGF vs. FIL | 5 ^a | 606 | 0.64 (0.43 – 0.97) | | 0.65 (0.39 – 1.11) | 0.62 (0.41 – 0.99) |
| PEG vs. LEN | 0 | 0 | nd | | 0.75 | 0.71 |

| | | | | | |
|-------------|---|---|----|-----------------------|-----------------------|
| | | | | (0.38 – 1.60) | (0.39 – 1.42) |
| LEN vs. FIL | 0 | 0 | nd | 0.88 (0.49 – 1.40) | 0.88 (0.49 – 1.41) |

^a zgodnie z przeglądem Kuderer 2007 oraz Pinto 2007; ^b Podejście Bayesowskie pozwala również na oszacowanie % prawdopodobieństwa większej efektywności jednej z analizowanych interwencji; RCT – porównanie z uwzględnieniem wyłącznie badań randomizowanych; CT – porównanie z uwzględnieniem badań nierandomizowanych.

W porównaniu pośrednim metodą MTC (wnioskowanie w oparciu o 95% przedział ufności) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi profilaktycznie: lenograstymem a pegfilgrastymem oraz pomiędzy lenograstymem a filgrastymem pod względem ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej. Przy braku badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje, wyniki MTC wskazują na 80-86% prawdopodobieństwo, iż pegfilgrastym jest skuteczniejszy niż lenograstym w profilaktyce FN oraz 71-72% prawdopodobieństwo, że lenograstym jest skuteczniejszy niż filgrastym.

Tabela 30. Wyniki metaanalizy Kuderer 2007

| Punkt końcowy | Badanie | FIL vs. PLC/NT | | LEN vs. PLC/NT | | PEG vs. PLC/NT | |
|------------------------------------|--|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | | RR [95% CI] | p | RR [95% CI] | p | RR [95% CI] | p |
| Śmiertelność związana z infekcjami | <i>Crawford, Pettengell, Trillet-Lenoir, Zinzani,</i> | 0,529 [0,304;0,921] | 0,024 | 0,829 [0,257; 2,68] | ns | 0,201 [0,01; 4,172] | ns |
| Śmiertelność wczesna | <i>Fossa, Dooruijn, Timmer-Bonte, Ösby, Gebbia, Bui, Gisselbrecht, Vogel, Gatzemeier, Chevallier</i> | 0,603 [0,41;0,887] | is 0,01 | 0,837 [0,383;1,833] | ns | 0,599 [0,433; 0,83] | is 0,002 |
| Gorączka neutropeniczna | | 0,614 [0,525;0,718] | is | 0,623 [0,442;0,879] | is 0,007 | 0,538 [0,43;0,673] | is |

Metaanaliza Kuderer 2007 wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej w grupie stosującej lenograstym względem grupy przyjmującej placebo lub nieleczonej. W grupie chorych otrzymujących preparaty G-CSF (filgrastym, lenograstim 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.

BADANIA OBSERWACYJNE

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Almenar 2009, w którym analizowano zastosowanie G-CSF w 10 ośrodkach klinicznych przez okres 1 roku wykazano, że podawanie **pegfilgrastymu** pacjentom z nowotworami niewywodzącymi się ze szpiku kostnego i poddanych chemioterapii mielosupresyjnej **wiąże się ze znamiennej redukcją ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej w porównaniu z pochodną niepegylowaną** (RR = 0,44; 95% CI: 0,21; 0,88; p < 0,05), a także **redukcją ryzyka zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych** ze względu na wystąpienie neutropenii (RR = 0,32; 95% CI: 0,13; 0,77; p < 0,05). **Nie stwierdzono natomiast różnicy** między grupami w odniesieniu do **hospitalizacji pacjentów z powodu gorączki neutropenicznej** (RR = 0,47; 95% CI: 0,21; 1,01; p > 0,05) oraz **zastosowania dożylniej antybiotykoterapii** (RR = 0,47; 95% CI: 0,20; 1,07; p > 0,05). Stwierdzono, że pegfilgrastym podawany w pojedynczej dawce na jeden cykl może być bardziej skuteczny niż wielokrotne podawanie filgrastymu lub lenograstymu.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo



Tabela 31. Działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego.

| Działania niepożądane | Preparat Granocyte 34 [®] stosowany | | |
|---|--|---|---|
| | po przeszczepieniu szpiku | po chemioterapii przeciwnowotworowej | u zdrowych dawców (mobilizacja PBSC) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | zmniejszenie liczby płytek (bez powikłań) | możliwe podwyższenie toksyczności leków przeciwnowotworowych wobec płytek | leukocytoza > 50x10 ⁹ /l (24% dawców), trombocytopenia < 100x10 ⁹ /l związana z aferezą (42% dawców), |
| | częste, przeważnie przebiegające bezobjawowo, przypadki powiększenia śledziona i bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziona | | |
| Zakażenia | zakażenia o różnym nasileniu aż do posocznicy | - | - |
| Zaburzenia żołądka i jelit | zapalenie jamy ustnej, biegunka, bóle brzucha, wymioty | nudności, wymioty | bóle brzucha (6% dawców) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | zmiany skórne, łysienie | łysienie | - |
| | bardzo rzadko zapalenie naczyń skórnych, sporadycznie zespół Sweeta, rumień guzowaty i zgorzelinowe zapalenie skóry, bardzo rzadko zespół Lyella ^a | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe | - | bóle kostne (ok. 10 % częściej niż w grupie kontrolnej) | bóle kostne (23% dawców), bóle kręgosłupa (17,5% dawców) |
| Zaburzenia układu oddechowego | - | - | zapalenie gardła (7% dawców), nieżyt nosa (6% dawców) |
| | rzadko śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, nacieki w płucach oraz zwłóknienie płuc (w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności oddechowej lub ARDS, a w efekcie do zgonu pacjenta) | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka | gorączka i bóle głowy oraz podrażnienia w miejscu iniekcji (ok. 5 % częściej niż w grupie kontrolnej) | bóle głowy (30% dawców), osłabienie (11% dawców), inne bóle (6% dawców) |
| Badania diagnostyczne | przemijający wzrost stężenia AspAt i ALT (12% dawców) | | |
| | i (lub) fosfatazy alkalicznej (16% zdrowych dawców); bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej LDZ. | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | bardzo rzadko reakcje alergiczne, w tym pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego | | |

^a opisywane głównie u pacjentów z rozrostami nowotworowymi układu krwiotwórczego, którym towarzyszy dermatoma obojętnochnonna, jak również w przypadku neutropenii niezwiązanej z procesem nowotworowym

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Lenograstym (podobnie jak filgrastym) został zakwalifikowany przez australijski TGA do grupy B3 wykazu leków stosowanych w ciąży: leki, które były przyjmowane tylko przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, bez zaobserwowania wzrostu ryzyka częstości zniekształceń lub innych bezpośrednich bądź pośrednich szkodliwych skutków dla płodu ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały zwiększoną częstość występowania uszkodzeń płodu.

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

U pacjentów po chemioterapii z całkowitą remisją chłoniaka nieziarniczego zaobserwowano, że **lenograstym** w przeciwieństwie do filgrastymu **nie wpływa na polimeryzację aktywny** w neutrofilach ani na zdolność komórek do odpowiedzi na infekcję.

W Holenderskim Centrum Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*Nederlands Bijwerkingen Centrum*) w związku ze stosowaniem lenograstymu odnotowano doniesienia o śmierci 2 pacjentów (u których wystąpiła także niewydolności wątroby) oraz gorączce, bólach stawów, wysypce pęcherzykowej występującej u 1 pacjenta. Dane te dotyczą lat 1998 – 2000.

źródło: <http://www.lareb.nl>

Do cytokin, które mogą wywoływać reakcje ze strony układu mięśniowo- szkieletowego należą G-CSF (w tym **lenograstym, pegfilgrastym, filgrastym**). **Przejęciowe bóle w układzie mięśniowo-szkieletowym** są najczęstszymi działaniami niepożądanymi G-CSF, występują z częstotliwością 25-50%. Objawy bólowe mają na ogół łagodny lub umiarkowany charakter, nie wymagają zaprzestania leczenia i mogą być leczone acetaminofenem. W długoterminowej terapii zespołu Kossmana (*severe congenital neutropenia*) obserwuje się również utratę masy kostnej z cechami osteopenii / osteoporozy.

Źródło: [51, 34, 9, 40]

6.2. Analiza ekonomiczna



6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej



| I | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |



[Redacted text block]

| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | |
| | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | |
| | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | |
| | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Dowody włączone do analizy producenta są kompletne.

Analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Jednakże należy zwrócić uwagę na poniższe ograniczenia:

- 1) Należy mieć na uwadze ograniczenia wskazane w punkcie 6.1.2 dotyczące oceny efektywności klinicznej analizowanych interwencji.
- 2) Przyjęto **krótki horyzont czasowy** – odpowiadający **1 izolowanemu cyklowi chemioterapii** (po wystąpieniu epizodu neutropenii pacjent nie rozpoczyna kolejnego cyklu ani nie doświadcza kolejnego epizodu neutropenii, przy czym nie określono, który jest to cykl).
- 3) Założono, iż efekty zdrowotne porównywanych interwencji wpływają jedynie na przebieg neutropenii, przez co **nie analizowano wpływu leczenia na przebieg kolejnych cykli chemioterapii, ich opóźnienie oraz na redukcję dawek chemioterapeutyków** (przy istotnej statystycznie różnicy wykazanej w AEK dla porównania LEN vs. FIL pod względem ryzyka redukcji dawki). Postępowanie to uzasadniono faktem, iż „różnice w tym punkcie końcowym nie są jednoznaczne z różnicą w długości życia pacjentów ani z jakością życia”. Wydaje się jednak, iż założenie to nie odzwierciedla dobrze praktyki klinicznej, gdzie zmniejszenie intensywności chemioterapii pośrednio może mieć wpływ na czas przeżycia pacjenta.
- 4) W analizie przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny **nie analizowano wpływu interwencji na śmiertelność i przeżycie**, co uzasadniono brakiem istotnych statystycznie różnic wykazanych w AEK. Tymczasem w porównaniu pośrednim LEN vs. PEGF nie oceniano ryzyka zgonu związanego infekcjami, a jedynie śmiertelność wczesną oraz całkowitą.
- 5) W przedłożonym przeglądzie systematycznym nie oceniano punktu końcowego: czas trwania hospitalizacji oraz nie przeprowadzono kumulacji wyników i porównania pośredniego dla czasu trwania gorączki neutropenicznej i neutropenii. Nie uwzględniono bezpośredniego wpływu porównywanych interwencji na czas trwania neutropenii. Założono identyczny czas trwania FN i neutropenii dla wszystkich G-CSF. W celu ich wyznaczenia w AE łączono ze sobą wartości median i średnich.
- 6) Pod względem okresu podawania filgrastymu i lenograstymu w profilaktyce gorączki neutropenicznej warunki badań klinicznych odbiegają od praktyki klinicznej ([REDACTED] „mediana liczby dni podawania leku wynosi 5-6 w przypadku profilaktyki pierwotnej i 6-7 w przypadku profilaktyki wtórnej”, w AE przyjęto średni czas podawania równy 11 dni dla populacji ogólnej, w analizie w podgrupach 5,6 oraz 9,9 dnia odpowiednio u dorosłych i dzieci z guzem litym/chłoniakiem, 16,8 i 12,3 odpowiednio u dorosłych i dzieci z białaczką). Dla okresów podawania ww. produktów < 10 dni (w analizie probabilistycznej) nie uwzględniono możliwości zmniejszenia efektywności klinicznej G-CSF związanej z krótszym czasem dawkowania.
- 7) W grudniu 2010 r. weszły w życie rozporządzenia Ministra Zdrowia wprowadzające **nowe wykazy leków refundowanych**. W porównaniu do parametrów kosztowych uwzględnionych w analizie podmiotu odpowiedzialnego (stan na wrzesień 2010) zmieniły się m.in. ceny detaliczne produktów leczniczych (filgrastym, lenograstym), limity refundacyjne oraz koszty, które ponosi NFZ na finansowanie tych preparatów. Obniżenie cen detalicznych lenograstymu i filgrastymu może wpłynąć na zmianę wyceny punktowej tych substancji stosowanych w terapii wspomagającej (*szczegóły w punkcie 6.3.2 niniejszego raportu*). Ponadto wprowadzono refundację leku biopodobnego Zarzio[®], nieuwzględnionego w AE w związku z przyjętą perspektywą (NFZ).
- 8) Założono, że pegfilgrastym podawany jest wyłącznie w ramach **lecnictwa zamkniętego**, tymczasem dane NFZ oraz dane IMS uwzględnione w BIA (informacja z modelu – arkusz „Parametry”: „odsetek mikrogramów pegfilgrastymu zużyty w lecnictwie otwartym na leczenie epizodów neutropenii: 96,13%”) wskazują również na **zastosowanie w lecnictwie otwartym**. Zgodnie z opinią [REDACTED] [REDACTED] dotyczącą produktu Neulasta[®] (*patrz raport nr AOTM-OT-260*), podanie pegfilgrastymu ma miejsce podczas hospitalizacji pacjenta oraz w ramach leczenia otwartego, „ze wskazaniem na lecnictwo otwarte” (zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej neutropenii i gorączki neutropenicznej, jak i profilaktyki wtórnej).
- 9) **Nie uwzględniono kosztu podania** w warunkach ambulatoryjnych, co ma **znaczenie w przypadku porównania LEN** (codziennie do ustąpienia neutropenii) vs. PEGF (1x/cykl). Preparaty G-CSF mogą być podawane zarówno dożylnie, jak i podskórnym. W modelu uwzględniono jedynie podanie s.c.

Założono, iż nie generuje ono „żadnych dodatkowych kosztów, niezależnie czy następuje podczas hospitalizacji, czy po niej”.

- 10) Oszacowanie długości hospitalizacji (parametr oceniany w analizie wrażliwości) oparto o wyniki dla hospitalizacji całkowitej. Nie uwzględniono hospitalizacji z powodu toksyczności chemioterapii lub infekcji.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Analiza minimalizacji kosztów dla porównania **lenograstymu z brakiem leczenia** [Rubino 1998] wykazała, iż całkowity koszt chemioterapii indukcyjnej u dzieci z chłoniakiem nieziarnicznym (NHL) wyniósł \$29 765 w grupie stosującej lenograstym oraz \$30 774. **Strategia uwzględniająca G-CSF jest nieznacznie tańsza:** średnia różnica wyniosła \$1009. Analizę oparto o randomizowane badanie kliniczne, którego wyniki opublikowano w 2002r. [Patte 2002].

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

6.3.1. Metodologia oceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedłożona przez producenta analiza wpływu na budżet **nie spełnia wymogów określonych w wytycznych AOTM**, ponadto budzi pewne zastrzeżenia.

1) Przedłożona **analiza nie odpowiada problemowi decyzyjnemu**, który stanowi przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia oraz niniejszego raportu (podmiot odpowiedzialny został poinformowany o podstawie prawnej dla przeprowadzanej oceny w piśmie AOTM z dnia 8.02.2010r. znak AOTM/447/OT/0764/25/10/ACh_AKP). Przedstawiono wyłącznie prognozę wydatków związanych z preparatami G-CSF (lenograstym, filgrastym, pegfilgrastym) w kolejnych latach przy założeniu kontynuacji ich finansowania ze środków publicznych (wg podmiotu odpowiedzialnego jest to „prognoza stanu aktualnego bez wprowadzania nowych technologii”). Nie oceniono wpływu zmiany sposobu finansowania (obecnie w ramach WLR i Katalogu terapii wspomagającej w chemioterapii nowotworów), jak również zaprzestania finansowania lenograstymu. W ograniczeniach analizy podano jedynie, iż „w przypadku zmiany zasad finansowania, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad kontroli ordynacji leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia poszczególnych leków. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków całkowitych.”

2) Należy zaznaczyć, iż od momentu zakończenia prac nad analizami wnioskodawcy (lipiec 2010) zaszły zmiany, które sprawiają, że założenia analizy wpływu na system ochrony zdrowia nie odpowiadają obecnym warunkom. W grudniu 2010r. weszły w życie rozporządzenia wprowadzające nowe wykazy leków refundowanych. Zmieniły się zatem:

- koszty: ceny detaliczne produktów leczniczych (filgrastym, lenograstym), limity refundacyjne, koszty ponoszone przez NFZ na finansowanie tych preparatów, odpłatności pacjenta (zwiększona odpłatność pacjenta szczególnie w odniesieniu do filgrastymu)
- nowe rozporządzenia wprowadzają do refundacji biopodobny preparat czynnika wzrostu kolonii granulocytowych – Zarzio[®] (filgrastym), znacznie tańszy od Neupogenu[®], który stał się podstawą wyznaczenia limitu dla preparatów filgrastymu.
- 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.

Zestawienie zmian zawarto w poniższej tabeli:

Tabela 41. Zmiany w kosztach opakowań G-CSF

| 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 | 1 276,28 | 1 135,89 | 1 272,36 | 816,86 | 1 256,36 | 800,86 | 19,92 | 335,03 |
| Neupogen | 30 mln j m. / 0,5 ml | 1 amp-strz/0,5 ml | 263,61 | 234,61 | 254,47 | 163,37 | 251,27 | 160,17 | 12,34 | 74,44 |
| Neupogen | 48 mln j m. / 0,5 ml | 1 amp-strz/0,5 ml | 415,50 | 369,80 | 407,15 | 261,40 | 403,95 | 258,20 | 11,55 | 111,60 |
| Neupogen | 48 mln j m. / 1,6 ml | 5 fiolek/ 1,6 ml | 2035,77 | 1 811,84 | 2 035,77 | 1 306,98 | 2 019,77 | 1 290,98 | 16,00 | 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 | 233,89 | 163,37 | 233,89 | 163,37 | 371,01 | 160,17 | 3,2 | 3,2 |

| Nazwa produktu | Dawka | Opakowanie | cena detaliczna [PLN] | | limit [PLN] | | koszt NFZ [PLN] | | koszt pacjenta [PLN] | |
|----------------------|--|-------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | Dawna | Obecna | Dawny | Obecny | Dawny | Obecny | Dawny | Obecny |
| 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 | 374,21 | 261,40 | 374,21 | 261,40 | 230,69 | 258,20 | 3,2 | 3,2 |
| Pegfilgrastym | | | | | | | | | | |
| Neulasta | 6 mg / 0,6 ml | 1 amp-strz/0,6 ml | 3 812,03 | 3 812,03 | - | - | 3 808,83 | 3 808,83 | 3,2 | 3,2 |
| Lenograstim | | | | | | | | | | |
| Granocyte 34 | 33,6 MIU | 1 fiolka | 263,54 | 152,83 PLN | 255,19 | 143,22 | 251,99 | 140,02 | 11,55 | 12,81 |
| Granocyte 34 | 33,6 MIU | 5 fiolek | 1 275,95 / 255,19 ^a | 716,13 / 143,23 ^a | 1275,95 / 255,19 ^a | 716,12 / 143,22 ^a | 1259,95 / 251,99 ^a | 700,12 / 140,02 ^a | 16,00 / 3,2 ^a | 16,01 / 3,2 ^a |

^a podano wartość dla 5 fiolek / 1 fiołki; ^b zmiany ceny leków (w tym obniżenia kosztów w związku z wprowadzeniem refundacji leku biopodobnego Zarzio[®]) nie oceniano w ramach analizy wrażliwości; Źródło: Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 i 23 grudnia 2010r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>

3) Oszacowania wykonano przy założeniu stałej liczby epizodów neutropenii (populacja) w kolejnych latach: przyjęto wartość średnią z lat 2008-2010. Nie uwzględniono wzrostu liczebności populacji związanej ze wzrostem zachorowalności na nowotwory.

4) Przyjęto 6-letni horyzont czasowy. Należy pamiętać, iż wraz z jego wydłużaniem maleje precyzja wyniku, a rośnie ryzyko błędnego oszacowania wydatków.

5) Wyodrębnienie zużycia G-CSF przypadającego na procedury przeszczepu komórek macierzystych krwi obwodowej i szpiku w przypadku wykorzystania danych sprzedażowych IMS Health było metodologicznie poprawne. Jednakże ich uwzględnienie w prognozowanych całkowitych wydatkach płatnika publicznego w latach 2010 – 2015 wydaje się niewskazane. Przy przeszczepieniu komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT) i przeszczepieniu szpiku kostnego (BMT) preparaty G-CSF (stosowane zarówno w mobilizacji, jak i w odnowie hematologicznej) finansowane są w ramach grup JGP (S21, S22, S23), stąd nie stanowią dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego. Z tego względu w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wydatki związane z leczeniem neutropenii po chemioterapii.

Tabela 42. Grupy JGP, w ramach których preparaty G-CSF finansowane są przez NFZ w przeszczepieniu komórek macierzystych krwi obwodowej i szpiku.

| Kod grupy | Kod produktu | Nazwa grupy | Wartość pkt. – hospita lizacja | Liczba dni pobytu finansowana grupą | Uwagi |
|-----------|-----------------|--|--------------------------------|-------------------------------------|---|
| S21 | 5.51.01.0016021 | Przeszczepienie autogenicznych komórek krwiotwórczych | 1000 | 30 | - warunki określone w zał. nr 3 |
| S22 | 5.51.01.0016022 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA | 2353 | 30 | - nie można łączyć z innymi świadczeniami z wyłączeniem świadczeń z katalogu świadczeń do sumowania po upływie liczby dni finansowanych grupą |
| S23 | 5.51.01.0016023 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego | 4706 | 30 | |

Źródło: załącznik nr 1a do zarządzenia nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3916>

6) Obliczenia oparto na uśrednionej dawce G-CSF, która może odbiegać od dawki stosowanej w rzeczywistej praktyce. Wpływu tego parametru na uzyskane wyniki nie testowano w analizie wrażliwości, tymczasem ustalenie dawkowania ocenianych produktów na poziomie całych jednostek (ampulek lub fiolek) uwzględniłoby utylizację resztek niewykorzystanego produktu, co pozwoliłoby na oszacowanie rzeczywistego kosztu (filgrastym: 30 lub 48 mln j.m./dzień; lenograstym: 33,6 MIU lub 67,2 MIU/dzień).

7) Uwzględniono jedynie koszty preparatów G-CSF. Pominięto inne koszty związane z leczeniem neutropenii, takie jak monitorowanie terapii, podanie leku czy koszty hospitalizacji. Nie uwzględniono leczenia gorączki neutropenicznej. Założenia te są zgodne z przyjętymi w AE, stąd należy mieć na uwadze ograniczenia wskazane w punkcie 6.2.2 niniejszego raportu.

8) Zwracają uwagę rozbieżności w sposobie oszacowania niektórych parametrów pomiędzy AE a BIA, przykładowo liczby dni podawania filgrastymu i lenograstymu u pacjentów po chemioterapii (5,97 w BIA vs. 11,7 w AE). W BIA wartość tą oszacowano z uwzględnieniem średniej z badań włączonych do AE ważoną odsetkami pacjentów (guzy lite i białaczki w podziale na dzieci i dorosłych). Maksymalne – zgodne z ChPL wartości czasu podania w zależności od wskazania testowano w analizie wrażliwości.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia



6.3.3.1. Informacje z raportu





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

| | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

■

■

■

■

■

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

■

■

■

■

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę



7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Preparaty czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (G-CSF):

Stosowanie G-CSF w przedmiotowym wskazaniu jest uznaną w Europie i na świecie metodą leczenia. Preparaty G-CSF są skuteczne w skróceniu czasu trwania i zmniejszeniu natężenia neutropenii. Leczenie to pozwala m.in. zmniejszyć ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń bakteryjnych i grzybiczych oraz skraca okres pobytu chorych w szpitalu, co przyczynia się do redukcji kosztów leczenia. Zastosowanie G-CSF umożliwia bezpieczne i skuteczne przeprowadzenie terapii przeciwnowotworowej w zdefiniowanych jednostkach chorobowych i sytuacjach klinicznych. Podanie G-CSF u części chorych z istniejącą neutropenią związaną z chemioterapią jest konieczne i ma charakter ratunkowy w przypadku zakażenia (zwłaszcza posocznicy) u chorego z głęboką neutropenią. Profilaktyka neutropenii z zastosowaniem G-CSF jest uzasadniona jedynie w wybranych i udokumentowanych przypadkach (głównie przypadku spodziewanej przedłużonej i głębokiej neutropenii). Nadużywanie polegające na stosowaniu w krótkotrwałej i łagodnej neutropenii powinno być ograniczone za pomocą zaleceń przygotowywanych przez uznane gremia specjalistów powoływane przez towarzystwa naukowe lub przez instrukcje konsultanta krajowego.

Lenograstym:

Bezpieczeństwo i skuteczność lenograstymu potwierdza wieloletnie doświadczenie. Lenograstym jest jednym z kilku obecnych na rynku preparatów G-CSF, przy czym nie udowodniono w sposób bezsporny przewagi jednego z nich. Możliwość dysponowania dwoma preparatami G-CSF (lenograstym i filgrastim) jest korzystna, umożliwia m.in. lepszą gospodarkę lekami (różnice w dawkowaniu i konfekcjonowaniu pozwalają na wybór jednego z nich, zależnie od masy i powierzchni ciała chorego). Eksperci podkreślają fakt, iż wystarczy finansować jeden z preparatów G-CSF (może, ale nie musi być to lenograstym), jakkolwiek wskazuje się również na korzyść wynikającą z dostępności alternatywnego produktu - o podobnym działaniu, lecz możliwie innej tolerancji.

Argumentem przeciwko finansowaniu lenograstymu są konsekwencje ekonomiczne. Ambulatoryjne podawanie preparatów G-CSF umożliwia ograniczenie wydatków, jednakże leczenie chorych po chemioterapii w warunkach szpitalnych pozwala na monitorowanie potencjalnych powikłań.

7.3. 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 – **lenograstym (Granocyte 34) – we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii po leczeniu cytostatykami** na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. W przypadku rekomendowania kontynuacji finansowania, konieczne jest wskazanie **właściwego modelu finansowania** preparatów G-CSF oraz odniesienie się do kwestii **zasadności tworzenia wspólnego limitu refundacji** wymienionych leków oraz **zasad tworzenia tego limitu**.

Odnalezione **rekomendacje kliniczne** pochodzą z 13 instytucji z 8 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 gorączki neutropenicznej (FN). Podkreślono wpływ w/w preparatów na skrócenie czasu trwania neutropenii, hospitalizacji oraz antybiotykoterapii, przy braku wpływu na przeżycie całkowite.

Odnalezione **rekomenendacje finansowe** pochodzą z 5 instytucji z 3 krajów. Są to rekomendacje pozytywne, bądź pozytywne z ograniczeniami. Podkreśla się 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.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

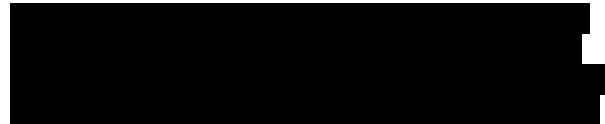
8. Piśmiennictwo

1. Amadori S et al. EORTC/GIMEMA Leukemia Group, Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* 2005 ;106(1): 27-34.
2. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Smith TJ et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2008. 24 (19). <http://jco.ascopubs.org/content/24/19/3187>
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Gestione della tossicità ematopoietica in Oncologia. Linee guida 2009. www.aiom.it
4. Bönig H et al. Glycosylated versus non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) - Results of a prospective randomized multicenter study *Bone Marrow Transplant*. 2001 Aug;28(3):259-64.
5. Bradstock K et al. Effects of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after high-dose cytarabine-based induction chemotherapy for adult acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2001; 15:1331-8.
6. Bui BN et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy inpatients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose intensity. *J Clin Oncol*. 1995;13:2629-36.
7. Burton C et al. A phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO with or without G-CSF inpatients aged 60 plus with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*.2006; 94:806-13.
8. Chevallier B et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995; 13:1564-71.
9. 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
10. 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
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. November 2008. www.dgho.de
12. Dombret H et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jun 22; 332(25):1678-83.
13. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Aapro MS et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *European Journal of Cancer* 2006. 42: 2433–2453
14. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Repetto L et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *European Journal of Cancer* 2003. 39: 2264–2272
15. Frampton JE et al. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. *Drugs* 1995; 49: 767-93.
16. Gatzemeier U et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol*. 2000 Aug; 23(4):393-400.
17. Gebbia V 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 Jun; 5(3):186-90.
18. Gebbia V et al. A prospective randomized trial of thymopentin versus granulocyte—colony stimulating factor with or without thymopentin in the prevention of febrile episodes in cancer patients undergoing highly cytotoxic chemotherapy. *Anticancer Res*.1994; 14:731-4.
19. Gisselbrecht C et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma*. 1997; 25:289-300.
20. Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN). NHS. Guidance on the use of Colony Stimulating Factor (G-CSF) in adult patients with solid tumours. 2009. www.gmccn.nhs.uk
21. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. www.cochrane-handbook.org.
22. Hołowiecki J et al. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43:315-25.
23. Institut Català d'Oncologia (ICO). Guia factors estimulants de colones (FEC-G) en cancer. Juliol 2004. www.iconcologia.net/
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Wirkstoff Actuel. Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren. Ausgabe 05/2009. www.kbv.de/ais/ais.html
25. Kuderer N M et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2007.

26. Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG). Recommendations for Drug Position Within the LEICESTERSHIRE TRAFFIC LIGHT SYSTEM. www.lmsg.nhs.uk/prescribing/leittraffic.asp
27. Leonard RC et al. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: Br J Cancer. 2003;89:2062-68.
28. London New Drugs Group (LNDG). NHS, APC/DTC Briefing Document. Colony-stimulating factors. 2007. www.nelm.nhs.uk/
29. Lothian Joint Formulary (LJF). Adult Formulary 2010. www.ljf.scot.nhs.uk/adult/index.html
30. Lothian Joint Formulary (LJF). Children Formulary 2010. www.ljf.scot.nhs.uk/adult/index.html
31. Lyman GH et al. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. The American Journal of Medicine 2002.
32. Michel G et al. Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity: a randomized trial in very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2000; 18:1517-24.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. V.I.2010. www.nccn.org
34. Nederlands Bijwerken Centrum Lareb. www.lareb.nl/bijwerken/zoekresultaten.asp
35. North Wales Cancer Network (NWCN). NHS. Guidelines for the use of colony stimulating factor (G-CSF) in adult patients with solid tumours. www.wales.nhs.uk
36. Ohno R et al. No increase of leukemia relapse in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia who received granulocyte colony-stimulating factor for life-threatening infection during remission induction and consolidation therapy. Japan Adult Leukemia Study Group [letter]. Blood 1993 ;81(2): 561-2. (Publikacja dodatkowa do badania Ohno 1992).
37. Patte C et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol. 2002; 20:441-8.
38. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Department of Health and Ageing and Medicare (DHAM). The Schedule of Pharmaceutical Benefits. THERAPEUTIC RELATIVITY SHEETS - 1 NOVEMBER 2010 SECTION 100 ITEMS EFFECTIVE DATE: www.pbs.gov.au
39. Polska Unia Onkologii (PUO). Podolak-Dawidziak M et al. Leczenie wspomagające. aktualizacja 22.04.2010 [w Zalecenia Postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2009] www.onkologia.zalecenia.med.pl/wydanie.phtml?id=7
40. Prescribing medicines in pregnancy, 4th edition. Australian categorisation of drugs. Therapeutic Goods Administration. Australian Drug Evaluation Committee (ADEC).1999 (updated 2007), <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>
41. Prescrire. Granulocytic growth factors and cancer-related neutropenia. Prescrire International. October 2006, 15 (85): 189-191, Translated from Rev Prescrire June 2006, 26 (273): 440-443. <http://english.prescrire.org/en/>
42. Seymour AM et al. A single-blind, randomised, vehicle-controlled dose-finding study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in patients undergoing chemotherapy for solid cancers and lymphoma. Eur J Cancer. 1995; 31A:2157-63.
43. Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH). Forjaz de Lacerda J et al. USO DE FACTORES DE CRESCIMENTO DE GRANULÓCITOS Recomendações da Sociedade Portuguesa de Hematologia. Acta Med Port 2008; 21: 412-426. www.actamedicaportuguesa.com
44. Stanowisko zespołu ekspertów dotyczące stosowania czynników pobudzających granulopoezę. ViaMedica 2009. www.opk.viamedica.pl
45. Svensk Förening för Hematologi (SFH). NATIONELLA RIKTLINJER FÖR DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV AKUT MYELOISK LEUKEMI HOS VUXNA. 2010. www.sfhem.se/filarkiv
46. Takagi T et al. Clinical benefits of lenograstim in patients with neutropenia due to chemotherapy for multiple myeloma (MM). Support Care Cancer. 2001 Jul; 9(5):397-9.
47. Thomas X et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. Hematol J. 2004;5(5):384-94.
48. van Hoef ME et al. Dose-escalating induction chemotherapy supported by lenograstim preceding high-dose consolidation chemotherapy for advanced breast cancer. Selection of the most acceptable regimen to induce maximal tumor response and investigation of the optimal time to collect peripheral blood progenitor cells for haematological rescue after high-dose consolidation chemotherapy. Ann Oncol 1994; 5: 217-24.
49. Weycker D et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? Ann Pharmacother. 2006;40:402-7
50. Wheatley K et al. randomized placebo-controlled trial of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as supportive care after induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a study of the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Br J Haematol 2009; 146(1):54-63.
51. WHO Pharmaceuticals Newsletter 1997, No. 07&08 <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2259e/1.html>
52. Woll P.J. et al. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony- stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small- cell lung cancer Journal of Clinical Oncology (1995) 13:3 (652-659).

9. Załączniki

- AW-1. analiza efektywności klinicznej dla preparatu Granocyte 34[®] (lenograstym), [REDACTED] 2010
- AW-2. analiza ekonomiczna dla preparatu Granocyte 34[®] (lenograstym), [REDACTED] 2010
- AW-3. analiza wpływu na budżet dla preparatu Granocyte 34[®] (lenograstym), [REDACTED] 2010
- AW-4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Granocyte 34[®]
- AW-5. ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2010
- AW-6. korespondencja
- AW-7. dane DGL NFZ



- AW-12. protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-13. rekomendacja kliniczna EORTC 2003, 2006
- AW-14. rekomendacja kliniczna NCCN 2010
- AW-15. rekomendacja kliniczna ASCO 2006
- AW-16. rekomendacja kliniczna PUO 2009
- AW-17. rekomendacja kliniczna Zespołu Ekspertów 2009
- AW-18. rekomendacja kliniczna Prescrire 1995, 2006
- AW-19. rekomendacja kliniczna ICO 2004
- AW-20. rekomendacja kliniczna DGHO 2008
- AW-21. rekomendacja kliniczna AkdÄ 2009
- AW-22. rekomendacja kliniczna SPH 2008
- AW-23. rekomendacja kliniczna GMCCN 2009
- AW-24. rekomendacja kliniczna NWCN 2007
- AW-25. rekomendacja kliniczna LMSG
- AW-26. rekomendacja kliniczna AIOM 2009
- AW-27. rekomendacja finansowa HAS 2004, 2006, 2009
- AW-28. rekomendacja finansowa LJF 2010
- AW-29. rekomendacja finansowa LNDG 2007
- AW-30. rekomendacja finansowa DHAM 2010
- AW-31. rekomendacja finansowa PBAC 1994, 2002
- AW-32. RCT Bönig 2001
- AW-33. RCT Bui 1995
- AW-34. RCT Chevallier 1995
- AW-35. RCT Dombret 1995
- AW-36. RCT Gisselbrecht 1997
- AW-37. RCT Seymour 1995
- AW-38. RCT Takagi 2001
- AW-39. RCT Wheatley 2009
- AW-40. RCT Amadori 2005
- AW-41. RCT Bradstock 2001
- AW-42. RCT Burton 2006
- AW-43. RCT Gatzemeier 2000
- AW-44. RCT Hołowiecki 2002
- AW-45. RCT Michel 2000
- AW-46. RCT Ohno 1993
- AW-47. RCT Patte 2002
- AW-48. RCT Thomas 2004
- AW-49. RCT Woll 1995