



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 3/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania
świadczenia gwarantowanego „Granocyte 34 (lenograstim) we
wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia
neutropenii po leczeniu cytostatykami”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadny dotychczasowy sposób finansowania świadczenia „Granocyte 34® (lenograstim)” we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami.

Uzasadnienie stanowiska

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

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Lenograstym (Granocyte 34®) w skróceniu czasu trwania i zmniejszeniu nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, styczeń 2011” nr AOTM-OT-0259.

Problem zdrowotny

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



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

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

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

Obecna standardowa terapia

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

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

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

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

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

Proponowana terapia

Lenograstim jest rekombinowanym, ludzkim czynnikiem wzrostu kolonii granulocytowych (rHuG-CSF) mającym identyczne właściwości jak endogenne ludzkie G-CSF. Lenograstim należy do cytokin – białek o małej masie cząsteczkowej i dużej aktywności biologicznej wpływających na wzrost, różnicowanie i czynność komórek. Lenograstim pobudza w szpiku kostnym namnażanie i dojrzewanie komórek prekursorowych linii granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) oraz przejście dojrzałych neutrofilów do krwi. Ich liczba we krwi obwodowej wyraźnie się zwiększa w ciągu 24 godzin od podania leku.³

Lenograstim zarejestrowany jest w następujących wskazaniach: 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 lub zmniejszenie nasilenia ciężkich neutropenii i

towarzyszących im powikłań u chorych, u których w przebiegu leczenia cytostatycznego występowała neutropenia z gorączką, w tym także u chorych na ostrą białaczkę szpikową de novo; mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej.³ Oceniany wniosek dotyczył skrócenia czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami.

Lenorastim stosuje się w zależności od sytuacji klinicznej, w różnych dawkach w przeliczeniu na kg masy ciała lub m² powierzchni ciała na dobę.³

Preparat Granocyte 34[®] jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT oraz metaanalizę typu „mixed treatment comparison”. Porównywano lenograstim do placebo, filgrastimu oraz pegfilgrastimu. Włączone badania RCT charakteryzowały się zróżnicowaną wiarygodnością, liczebnością próby oraz schematem dawkowania lenograstimu oraz komparatorów. Ze względu na liczne kontrowersje dotyczące jakości włączanych badań, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz błędów w ekstrakcji i kumulacji wyników, wiarygodność przedstawionej metaanalizy jest ograniczona. Do analizy włączono również doniesienia wtórne oraz badania obserwacyjne.

W porównaniu do placebo nie wykazano wpływu profilaktycznego stosowania lenograstimu na śmiertelność pacjentów ani odpowiedź na chemioterapię, natomiast wykazano statystycznie istotne skrócenie czasu trwania neutropenii i gorączki neutropenicznej. Przedstawione dane, dotyczące wpływu na ryzyko wystąpienia FN oraz udokumentowanych infekcji, były na granicy istotności statystycznej. Lenograstim istotnie zmniejszał ryzyko opóźnienia kolejnego cyklu chemioterapii.⁴

W porównaniu do aktywnych komparatorów, wpływ lenograstimu na śmiertelność pacjentów i na wystąpienie infekcji nie był istotnie różny. Podczas terapii lenograstimem częściej zdarzała się redukcja dawki chemioterapeutyku niż przy leczeniu filgrastimem oraz częściej występowała FN niż przy podawaniu pegfilgrastimu.⁴

Doniesienia wtórne podają sprzeczne dane, dotyczące efektywności klinicznej poszczególnych preparatów G-CSF, ale wskazują na niższe ryzyko wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn, zgonu z powodu infekcji, gorączki neutropenicznej oraz wzrost odsetka pacjentów, u których został zachowany pierwotny schemat chemioterapii mielosupresyjnej po podaniu G-CSF, w porównaniu z placebo.^{5,6}

Doniesienia z badań obserwacyjnych wskazują na nieco wyższą efektywność kliniczną pegfilgrastimu w porównaniu do filgrastimu i lenograstimu w zakresie redukcji ryzyka: rozwoju FN oraz zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych ze względu na wystąpienie neutropenii. Nie obserwowano natomiast istotnej różnicy między preparatami G-CSF w odniesieniu do konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu FN ani konieczności zastosowania dożylniej antybiotykoterapii w wyniku FN.⁷

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, działania niepożądane lenograstimu wydają się raczej następstwem stosowanej chemioterapii. Wymienia się głównie bóle kostne oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

³ Inne działania niepożądane obejmują: łysienie, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz biegunkę, gorączkę, niskie ciśnienie tętnicze krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zapalenie błony surowiczej, bóle stawów i/lub bóle mięśnie, reakcje skórne w miejscu iniekcji, złe samopoczucie.

Przedstawiona metaanaliza wskazywała na wyższe ryzyko wystąpienia bólów kostnych u pacjentów leczonych lenograstimem, w porównaniu do placebo. Porównywane preparaty G-CSF miały pod tym względem podobny profil bezpieczeństwa.⁴

Badania obserwacyjne oraz doniesienia wtórne wskazują, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lenograstimu są bóle kostne. Podobne obserwacje dotyczą również innych preparatów G-CSF.^{5, 6, 7}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, w postaci analizy minimalizacji kosztów porównującej lenograstim do filgrastimu oraz analizy użyteczności kosztowej porównującej lenograstim do pegfilgrastimu, została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 30 dni. Analizy zostały przygotowane przed wprowadzeniem aktualnie obowiązujących poziomów finansowania analizowanych interwencji ze środków publicznych. Poniższe dane pochodzą z przeliczeń przedstawionych modeli farmakoekonomicznych, z wykorzystaniem obecnie obowiązujących poziomów finansowania analizowanych interwencji. W porównaniu do filgrastimu, stosowanie lenograstimu było tańsze o ok. ■■■ złotych lub droższe o ok. ■■■ złotych, w zależności od przyjętego schematu dawkowania lenograstimu (19,2 mln/j.m./m²/dobę lub 5 µg/kg m.c./dobę). W porównaniu do pegfilgrastimu, stosowanie lenograstimu było o ok. ■■■ zł tańsze i wiązało się z ICUR ok. 17,4 mln złotych/QALY lub było zdominowane (było droższe i mniej skuteczne), w zależności od przyjętego schematu dawkowania lenograstimu. (j.w.) Analiza wrażliwości wskazywała na duży wpływ schematu terapii oraz rodzaju nowotworu na wynik analizy podstawowej.

Dla kontrastu, wyniki analizy farmakoekonomicznej, dostarczonej przez producenta Neupogenu® (filgrastim), sugerują, że uzyskaniu 1 roku życia w pełnym zdrowiu (QALYG) w wyniku zastosowania produktu Neupogen® w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej towarzyszą oszczędności z perspektywy płatnika wynoszące ok. 88 tys. zł i ok. 34 tys. zł w odniesieniu do lenograstimu w ramach, odpowiednio, profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej.

Przedstawiona analiza wpływu na budżet, głównie ze względu na zmiany dotyczące finansowania preparatów G-CSF – wprowadzenie finansowania biopodobnego produktu leczniczego Zarzio® i zmiana podstawy limitu refundacyjnego, była nieaktualna, niewiarygodna, a jej wyniki mało przydatne do podejmowania decyzji dotyczących finansowania ze środków publicznych.

PBAC rekomenduje finansowanie lenograstimu ze środków publicznych w wybranych przypadkach, natomiast HAS rekomenduje finansowanie bezwarunkowe.^{8, 9}

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

Dodatkowe uwagi Rady

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

Piśmiennictwo:

1. Kiełbiński i wsp. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk, 2009.
2. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte–colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy–induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2433–2453.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. 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
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colonystimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21):3158-3167.
7. Almenar D, Mayans J, Juan O. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain--results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 May;18(3):280-6.
8. PBAC 1994-2002 Highly Specialised Drugs Program. lenograstim (Granocyte)
9. HAS Granocyte® 2004, 2006, 2009