



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Pegfilgrastym (Neulasta®)**  
**w skróceniu czasu trwania neutropenii i**  
**zmniejszeniu częstości występowania gorączki**  
**neutropenicznej u osób poddanych chemioterapii**  
**cytotoksycznej z powodu nowotworów**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0260

Warszawa, styczeń 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

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

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

W raporcie wykorzystano opinię uzyskaną od następującego eksperta klinicznego, która na podstawie deklaracji konfliktu interesów została przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczona do udziału w ocenie:

- [REDACTED] Na

dzień zakończenia niniejszego raportu nie podano informacji o ew. konflikcie interesów.

Ponadto AOTM do dnia 24.01.2011 r. **nie otrzymała stanowisk** od następujących ekspertów: [REDACTED]

[REDACTED]

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,

AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności,

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna,

AML – ostra białaczka szpikowa,

ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) – bezwzględna liczba neutrofilii,

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,

BIA – analiza wpływu na budżet,

BSH (ang. British Society for Haematology) – Brytyjskie Towarzystwo Hematologii,

CHOP – schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon,

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego,

CLL – przewlekła białaczka limfatyczna,

CML – przewlekła białaczka szpikowa,

CTC-NCI – Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute,

DES – symulacja dyskretnych zdarzeń,

DFS (disease-free survival) – przeżycie wolne od choroby,

EMA – Europejska Agencja Leków,

EORTC – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Nowotworów,

ESHAP – schemat chemioterapii: etopozyd, metylprednizolon, cisplatyna, cytarabina,

ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,

FDA – Food and Drug Administration,

FIL – filgrastym,

FOIL – schemat chemioterapii: irynotekan, oxaliplatyna,

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, 2,5 FU,

FOLFOX4 – schemat chemioterapii: oxaliplatyna, 2,5 FU,

G-CSF – ludzki czynnik wzrostu granulocytów,

GM-CSF – czynniki stymulujące kolonie granulocytów i makrofagów,

GN – gorączka neutropeniczna,

HD – chłoniak ziarniczny (choroba Hodgkina),  
ICER (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) – inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów,  
ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,  
IDSA – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych,  
INMB (ang. incremental net monetary benefit) – inkrementalna korzyść monetarna netto,  
i.v. – dożylnie,  
LEN – lenograstym,  
M – mediana,  
MDS – zespół mielodysplastyczny,  
MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,  
MZ – Minister Zdrowia,  
NCCN – National Comprehensive Cancer Network,  
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,  
NHL (ang. non-Hodgkin lymphoma) – chłoniak nieziarniczny,  
NHS – National Health Service,  
OS (ang. Overall survival) – całkowite przeżycie,  
OT – Wydział Oceny Technologii Medycznych w AOTM,  
PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,  
PEG – glikol polietylenowy,  
PEGF – pegfilgrastym,  
PLC – placebo,  
RCT – randomizowane badanie kliniczne,  
RDI – względna intensywność dawki,  
RK – Rada Konsultacyjna przy AOTM,  
s.c. – podskórnice,  
SCLC – drobnokomórkowy rak płuc,  
UE – Unia Europejska,  
VDC – schemat chemioterapii: winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid.

---

## Spis treści

<b>Pegfilgrastym (Neulasta®)</b> .....	1
1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny .....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	13
2.3.1. Interwencje .....	13
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	14
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	14
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	14
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	15
2.3.2. Komparatory .....	15
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	15
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	16
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	16
3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	18
3.1. Rekomendacje kliniczne .....	19
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	21
4. Finansowanie ze środków publicznych .....	23
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	23
5. Wskazanie dowodów naukowych .....	24
5.1. Analiza kliniczna .....	24
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	24
5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznym .....	33
5.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....	35
5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	35
5.1.3.1.1. Informacje z raportu .....	35

---

W AEK na podstawie abstraktu konferencyjnego opisano dodatkowo badanie II fazy Hecht 2009 (PEGF vs PLC), którego wyniki przedstawiono już w oparciu o pełną publikację w pkt. 5.1.3.1.2. niniejszego raportu. ....	37
5.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	39
5.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	40
5.1.3.2.1. Informacje z raportu .....	40
5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	42
5.2. Analiza ekonomiczna.....	43
5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	43
5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	45
5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	46
5.2.3.1. Informacje z raportu .....	46
5.2.3.2. Inne odnalezione informacje.....	48
5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	48
5.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	49
5.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	52
5.3.2.1. Informacje z raportu .....	52
5.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	53
6. Podsumowanie.....	55
6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	55
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	55
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	55
7. Piśmiennictwo.....	58
8. Załączniki .....	61

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09-12-07, MZ-PLE-460-8365-129/GB/09  
(pismo z dnia 24.11.2009 r.)

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-01-31, MZ-PLE-460-8365-346/GB/10  
(pismo z dnia 9.11.2010 r.)

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Pegfilgrastim (Neulasta®) – we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.

---

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

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

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

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

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

W zleceniu MZ nie podano informacji o jego podstawie.

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

Nie dotyczy.

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:

pegfilgrastym (Neulasta®)

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

skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda, Holandia (podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu).  
Amgen Sp. z o.o.  
Al. Jana Pawła II 25  
00-854 Warszawa, Polska

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

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

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

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **pegfilgrastim (Neulasta®) – we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów** – na podstawie art. 31 e ust.1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych”, otrzymano pismem z dnia 24.11.2009 r. znak: MZ-PLE-460-8365-129/GB/09. Niniejsze zlecenie wystosowano w związku z koniecznością przeprowadzenia weryfikacji wykazów leków refundowanych.

Pismem z dnia 12.01.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-368/GB/11 [REDAKTOWANE], zwrócił się z uprzejmą prośbą o „odniesienie się w stanowiskach Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacjach Prezesa **do kwestii zasadności tworzenia wspólnego limitu refundacji dla wymienionych leków oraz zasad tworzenia tego limitu (w oparciu o koszt DDD lub o koszt terapii w jednym cyklu leczenia, z uwzględnieniem średniego czasu leczenia poszczególnymi produktami)**”.

Źródło:AW-7

### 2.1. Problem zdrowotny

**Neutropenia** to stan polegający na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) we krwi do wartości poniżej  $1,5 \times 10^9/l$  ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ ). Liczba neutrofilii we krwi poniżej  $0,5 \times 10^9/l$  to agranulocytoza. Zgodnie z klasyfikacją CTC-NCI wyróżnia się 4 stopnie neutropenii: I – łagodna:  $ANC < 2,0 \times 10^9/l$ , II – umiarkowana:  $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ , III – ciężka:  $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ , IV – bardzo ciężka:  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ .

Neutropenia może być spowodowana:

- o zmniejszonym wytwarzaniem granulocytów (w przebiegu pierwotnej aplazji szpiku, w następstwie nowotworowego naciekania szpiku, w wyniku toksycznego uszkodzenia szpiku polekowego lub poinfekcyjnego);
- o zwiększonym niszczeniem granulocytów (pochodzenia immunologicznego, w przebiegu hipersplenizmu, towarzyszące przewlekłym chorobom tkanki łącznej);
- o nieefektywną granulopoezę (w wyniku MDS, niedokrwistości z niedoboru witaminy B<sub>12</sub> lub /i kwasu foliowego, przewlekłego zatrucia metalami ciężkimi lub alkoholem);
- o zaburzoną dystrybucją dojrzałych granulocytów (pseudoneutropenia).

Wrodzone neutropenie (np. zespół Kostmana, Schwachmana-Diamonda, cykliczna neutropenia) występują głównie u dzieci.

Neutropenia należy do najczęstszych powikłań chemioterapii przeciwnowotworowej i jest jednocześnie najważniejszym czynnikiem, który ogranicza możliwość jej stosowania. Występuje u **25-40% chorych po raz pierwszy poddawanych chemioterapii** w zależności od charakterystyki leczonej grupy i indywidualnych czynników ryzyka. W wypadku chorych **wcześniej leczonych mielotoksycznymi schematami chemioterapii** ryzyko wystąpienia neutropenii szacuje się na **niemal 100%**.

Ryzyko neutropenii wywołanej przez chemioterapię jest uzależnione przede wszystkim od 3 czynników: wysokiego odsetka szybko proliferujących prekursorów granulocytów obojętnochłonnych (neutrocytów) obecnych w szpiku kostnym, krótkiego okresu trwania neutrocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej oraz szczególnej roli, jaką pełnią te komórki w obronie przed infekcjami i mikroorganizmami występującymi na i w organizmie.

Wg definicji IDSA o **gorączce neutropenicznej (GN)** mówi się, gdy temperatura w jamie ustnej w pojedynczym pomiarze wynosi  $38,3^\circ C$  bądź więcej lub przez ponad 60 minut utrzymuje wartość przynajmniej  $38^\circ C$ , a liczba neutrofilii wynosi mniej niż  $0,5 \times 10^9/l$  lub poniżej  $1 \times 10^9/l$ , jeśli przewidywane jest dalsze obniżenie do wartości niższej niż  $0,5 \times 10^9/l$ .

Do przyczyn wystąpienia gorączki u pacjentów z neutropenią należą m.in.:



- o zakażenia udokumentowane mikrobiologicznie z objawami klinicznymi oraz dodatnimi posiewami mikrobiologicznymi z krwi lub/i ogniska zakażenia,
- o bakteriemie (dodatnie posiewy z krwi oraz brak ogniska zakażenia),
- o zakażenia udokumentowane klinicznie z ujemnymi wynikami badań mikrobiologicznych,
- o gorączka nieznanego pochodzenia tj. bez klinicznych cech zakażenia oraz z ujemnymi posiewami.

Jedynie w około 1/3 przypadków GN jest udokumentowana mikrobiologicznie (identyfikacja mikrobiologiczna w innych stanach wynosi odpowiednio: posocznica – 25%, ogniskowe zakażenia bakteryjne – 5%, zakażenia wirusowe – 1%, zakażenia grzybicze – 2%). W około 25% przypadków zakażenie rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, natomiast około 40% stanowi tzw. gorączka nieznanego pochodzenia.

Częstość i nasilenie neutropenii oraz wystąpienie GN u chorych poddanych leczeniu cytotoksycznemu zależą od wielu czynników, m.in.:

- związanych z leczeniem: rodzaj schematu chemioterapii, czyli liczba, jakość i dawki stosowanych cytostatyków, częstości leczenia, stosowanie radioterapii, częstość neutropenii i GN po wcześniejszych terapiach oraz przed leczeniem, zdolność regeneracyjna szpiku;
- związanych z rodzajem nowotworu: jego zaawansowaniem, ewentualnym nacieczeniem szpiku;
- związanych z osobą chorego: zaawansowany wiek, stan odżywienia, współistniejące infekcje, choroby towarzyszące – przewlekła obturacyjna choroba płuc, schorzenia układu sercowo-naczyniowego, choroby metaboliczne, zaburzenia czynności wątroby.

Ostatnie badania wyraźnie pokazują, że największe ryzyko neutropenii wywołanej chemioterapią i ciężkich powikłań występuje podczas pierwszego cyklu leczenia, szczególnie wśród starszych pacjentów. Biorąc pod uwagę znaczne ryzyko gorączki, ciężkich infekcji bakteryjnych, a nawet śmierci, istnieje duże niebezpieczeństwo związane z samym leczeniem chemioterapeutycznym.

U chorych z neutropenią wskazane jest leczenie z zastosowaniem G-CSF i GM-CSF. Zastosowanie czynnika stymulującego kolonie można podzielić na: **terapeutyczne** polegające na wzmocnieniu fizjologicznego działania tej cząsteczki oraz wykorzystujące jego działanie uboczne jako mobilizacja komórek macierzystych do krwi obwodowej, **diagnostyczne** jako marker nowotworowy, a także **profilaktyczne** obejmujące profilaktykę pierwotną (bezpośrednie zastosowanie po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem GN) i wtórną (zastosowanie po pierwszym cyklu chemioterapii u chorych z GN).

Zaleca się następujące dawkowanie czynników wzrostu: GM-CSF lub G-CSF – 5 µg/kg m.c./dobę s.c. lub i.v. (PEGF 6 mg s.c. raz na cykl chemioterapii). Leczenie trwa do czasu uzyskania liczby neutrofilii  $>1 \times 10^9/l$  utrzymującej się przez przynajmniej 3 dni.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-11

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Główne konsekwencje występowania neutropenii i GN u pacjentów onkologicznych obejmują:

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

Wydłużenie czasu trwania neutropenii i prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia przedstawia się następująco: do 7 dni – około 23% chorych, po 14 dniach – około 40% chorych, po 21 dniach – około 60% chorych, po 5-6 tygodniach – niemal 100% chorych. Śmiertelność z powodu zakażeń w przebiegu neutropenii mieści się w granicach 5–30%. Wytoczne ESMO z 2009 r. podają, że śmiertelność z powodu GN kształtuje się na poziomie 5% u chorych z rozpoznaniem guzów litych (1% w podgrupie pacjentów z grupy niskiego ryzyka) oraz 11% w przypadku niektórych nowotworów hematologicznych. Wystąpienie neutropenii przekłada się na wysokie koszty leczenia, natomiast nasilona lub długotrwała neutropenia prowadzi do pogorszenia jakości życia chorych.

Źródło: AW-2, AW-11

Wg opinii [REDACTED]

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

Źródło:AW-9

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Pegfilgrastym jest dostępny w Polsce pod nazwą Neulasta® [patrz pkt. 2.3.]. Obecnie produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych, wydawanych za opłatą ryczałtową do wysokości ustalonego limitu we wskazaniu neutropenia w chorobach nowotworowych oraz w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej (leczenie szpitalne). Ww. sposoby finansowania obejmują także: filgrastym (Neupogen®, Zarzio®) i lenograstym (Granocyte 34®).

Źródło:<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>,<http://www.nfz.gov.pl/ne/w/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze [REDACTED]

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

Źródło:AW-9

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wg analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny komparatorami dla pegfilgrastymu są: **filgrastym (Neupogen®)**, **biopodobny filgrastym – Zarzio®** oraz **lenograstym (Granocyte 34®)**. Przy wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wzięto pod uwagę przede wszystkim praktykę kliniczną stosowaną w Polsce oraz aktualne wytyczne i standardy postępowania w analizowanym wskazaniu.

Jako potencjalne komparatory rozpatrywano także GM-CSF, tj. sargramostym (Leukine®) oraz molgramostym (Leucomax®) (nie dostępne na polskim rynku farmaceutycznym), a także produkty biopodobne filgrastymu, tj.: Biograstim®, Filgrastym hexal®, Filgrastym ratiopharm®, Ratiograstim®, Tevagrastim®. Od czerwca 2010 r. centralną rejestrację otrzymał także biopodobny filgrastym (Nivestim®).

Źródło:AW-1, AW-2

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&murl=menu%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=filgrastim&keywordSearch=Submit&searchType=INN%2FCommon+name%2FActive+substance&taxonomyPath=&treeNumber=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&murl=menu%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=filgrastim&keywordSearch=Submit&searchType=INN%2FCommon+name%2FActive+substance&taxonomyPath=&treeNumber=)

Tab. 1. Zestawienie danych dla filgrastymu oraz lenograstimu na podstawie ChPL [Źródło: AW-1].

Lek	Mechanizm działania	Sposób podania i dawkowanie	Wskazania zarejestrowane	Przeciwwskazania
<b>Filgrastym Neupogen®</b>	Rekombinowany metionylowany ludzki czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów (r-metHuG-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie ze szpiku kostnego dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych. Preparat jest wytwarzany metodą r-DNA przez szczep bakterii E. coli (K12)	Zalecana dawka FIL u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną wynosi 0,5 mln j./kg m.c./dobę ( <b>5 µg/kg m.c./dobę</b> ). Pierwsza dawka leku nie powinna być podawana przed upływem 24 godzin od zakończenia podawania leków cytotoksycznych. Neupogen® może być podawany w postaci codziennych wstrzyknięć s.c. lub po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy w postaci codziennej infuzji i.v., trwającej 30 minut.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania GN u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem CML i MDS).</u></li> <li>• skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej, ciężkiej neutropenii,</li> <li>• mobilizacja komórek progenitorowych do krwi obwodowej,</li> <li>• zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenie częstości występowania oraz czasu trwania powikłań infekcyjnych u dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią przebiegającą z <math>ANC \leq 0,5 \times 10^9/l</math>, ze stwierdzonymi ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (długotrwałe podawanie leku),</li> <li>• przewlekła neutropenia (<math>ANC \leq 1,0 \times 10^9/l</math>) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, jeśli inne metody leczenia nie mogą być zastosowane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• ciężka wrodzona neutropenia (zespół Kostmana) z występującymi zmianami cytogenetycznymi.</li> </ul>
<b>Lenograstim Granocyte®</b>	Rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów, wytwarzany przez linię komórek jajnika chomików chińskich. Pobudza w szpiku kostnym namnażanie i dojrzewanie komórek prekursorowych linii granulocytów obojętnochłonnych oraz przejście dojrzałych neutrofilów do krwi.	Zalecana dawka LEN u pacjentów po przeszczepach szpiku kostnego, po chemioterapii przeciwnowotworowej oraz w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej po chemioterapii wynosi <b>5 µg/kg m.c./dobę</b> . Po chemioterapii przeciwnowotworowej preparat Granocyte® należy stosować w postaci iniekcji s.c.. Terapię rozpoczyna się 24 godziny po zakończeniu chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• <u>skrócenie czasu trwania/zmniejszenie nasilenia ciężkich neutropenii i towarzyszących im powikłań u chorych, u których w przebiegu leczenia cytostatycznego występowała neutropenia z gorączką,</u> w tym także chorych na AML <i>de novo</i>,</li> <li>• mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• jednoczesne stosowanie chemioterapii,</li> <li>• rozpoznanie rozrostu nowotworowego wywodzącego się ze szpiku innego niż AML <i>de novo</i>,</li> <li>• rozpoznanie AML <i>de novo</i> u chorych w wieku poniżej 55 roku życia lub z dobrym wynikiem cytogenetycznym.</li> </ul>

<b>Filgrastim® Zarzio®</b>	Rekombinowany metionylowany ludzki czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez E. coli techniką rekombinacji DNA.	Zalecana dawka FIL wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę ( <b>5 µg/kg mc./dobę</b> ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)</u> oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.</li> <li>• mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. PBPC).</li> <li>• u dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z ANC ≤0,5 x 10<sup>9</sup>/l oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie,</li> <li>• leczenie przewlekłej neutropenii (ANC ≤1,0 x 10<sup>9</sup>/l) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.</li> </ul>	• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
--------------------------------	---	---	---	---

GN – gorączka neutropeniczna.

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tab. 2. Liczebność populacji wg danych otrzymanych z NFZ [źródło: AW-8].

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

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

Tab. 3. Liczebność populacji wg danych z AE i BIA dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [patrz. pkt. 5.3. niniejszego raportu], [Źródło: AW-3, AW-4].

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

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

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

Źródło: AW-9

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Neulasta®:

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

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

Leczenie produktem Neulasta® powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii. Zaleca się stosowanie **jednej dawki (6 mg)** niniejszego produktu

we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii cytotoksycznej, tj. **około 24 godziny po jej zakończeniu**. W badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt Neulasta® można bezpiecznie podawać na 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Nie analizowano jednoczesnego stosowania produktu Neulasta® z żadnym antybiotykiem cytotoksycznym. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że leczenie skojarzone za pomocą produktu Neulasta i 5-fluorouracylu (5-FU) lub innych produktów z grupy antymetabolitów nasila działanie mielosupresyjne. Podawanie samego produktu Neulasta® nie zapobiega wystąpieniu trombocytopenii ani niedokrwistości spowodowanej stosowaniem pełnej dawki chemioterapii mielosupresyjnej, zgodnie z przepisany schematem dawkowania. **Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu.**

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym w schyłkowym stadium niewydolności. Lek jest **przeciwwskazany** w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niniejszy produkt należy **stosować ostrożnie** u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową oraz AML. Bezpieczeństwo i skuteczność nie były ustalane u pacjentów z AML występującą de novo w wieku <55 lat z wynikiem nadania cytogenetycznego t (15;17). **Nie należy go stosować** w celu zwiększenia dawki chemioterapii cytotoksycznej poza ustalone schematy dawkowania, u pacjentów otrzymujących wysokie dawki chemioterapii oraz z MDS, przewlekłą białaczką pochodzenia szpikowego, wtórną AML, rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (produkt zawiera sorbitol), a także u kobiet karmiących piersią, ze względu, iż nie prowadzono badań w tych grupach pacjentów. Podobnie nie należy go stosować u kobiet w ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne (brak dostatecznych danych). W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na procesy rozrodcze. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Źródło: AW-5

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 22 sierpnia 2002 r. Komisja Europejska przyznała firmie Amgen Europe B.V. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Neulasta® do obrotu ważne w całej UE (nr pozwolenia EU/1/02/227/001 dla 1 ampułko-strzykawki w opakowaniu typu blister, EU/1/02/227/002 dla 1 ampułko-strzykawki bez opakowania typu blister, EU/1/02/227/003 dla półautomatycznego wstrzykiwacza – SureClick, EU/1/02/227/004 dla 1 ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły w opakowaniu typu blister). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 16 lipca 2007 r. Niniejszy produkt leczniczy jest wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty.

Na stronie EMA odnaleziono również informację o produkcie Neupopeg (pegfilgrastym), który w 2008 r. wycofano z obrotu na terenie UE z przyczyn handlowych.

W 2002 r. FDA zatwierdziła pegfilgrastym (Neulasta®) w zmniejszeniu częstości występowania infekcji, objawiających się jako GN u pacjentów z nieszpikowymi nowotworami otrzymującymi chemioterapię mielosupresyjną związaną z klinicznie istotnym występowaniem GN.

Źródło: AW-5

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000005.jsp&menu=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000005.jsp&menu=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true), <http://www.fda.gov/Drug/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080669.htm>

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Neulasta® jest wskazana do stosowania w skróceniu czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem CML i MDS). Jest to wskazanie zgodne z treścią pisma MZ zlecającego ocenę.

Źródło: AW-5

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.

Źródło: AW-7

#### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie ze stanowiskiem [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).
- w przypadku nowotworów limfoidalnych, w których leczenie systemowe jest zasadniczą metodą leczenia, która często prowadzi do wyleczenia”.

Źródło: AW-9

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Aktualnie produkt Neulasta® (pegfilgrastym) jest finansowany ze środków publicznych:

- w ramach wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych, wydawanych za opłatą ryczałtową do wysokości ustalonego limitu we wskazaniu neutropenia w chorobach nowotworowych,
- w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej (leczenie szpitalne).

Niniejszy produkt był przedmiotem oceny na posiedzeniu RK w dniu 21.07.2008 r. [patrz. pkt. 2.3.2.6.].

Obecnie MZ zlecił weryfikację produktu Neulasta® AOTM [patrz pkt. 2]. Agencja posiada również zlecenia MZ na wydanie rekomendacji Prezesa AOTM z art. 31 e,f,h dla produktu leczniczego filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (pismo z dnia 24.11.2009 r. znak: MZ-PLE-460-8365-129/GB/09 i 03.02.2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-201/GB/10) oraz produktu Granocyte 34® (lenograstym) w skróceniu czasu trwania i zmniejszeniu nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami (pismo z dnia 3.02.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-201/GB/10).

Pismem z dnia 09.11.10 r. znak: MZ-PLE-460-8365-346/GB/10 MZ wyznaczył **termin wydania rekomendacji** Prezesa AOTM dotyczących produktów leczniczych Neupogen®, Neulasta® i Granocyte 34® **do 31 stycznia 2011 r.** W przypadku rekomendowania dalszego finansowania ze środków publicznych ww. leków poprosił o jednoznaczne wskazanie w rekomendacji właściwego zdaniem Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM modelu tego finansowania.

Źródło: AW-7, AW-37

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>

### 2.3.2. Komparatory

W kolejnych punktach przedstawiono informacje z otrzymanej od eksperta klinicznego opinii dotyczącej zasadności finansowania produktu leczniczego Neulasta® (pegfilgrastym) w przedmiotowy wskazaniu.

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

[REDAKTOWANE] są to: filgrastim, lenograstim, peg-filgrastim i lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio).

Źródło: AW-9

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

Zgodnie ze stanowiskiem [redacted] może to być: filgrastim, lenograstim i lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio).

Źródło: AW-9

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

Wg opinii [redacted] jest to prawdopodobnie lek biopodobny.

Źródło: AW-9

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

Zgodnie ze stanowiskiem [redacted] „skuteczność wszystkich leków alternatywnych jest zbliżona, istnieją przesłanki wynikające z pojedynczych badań klinicznych sugerujące większą skuteczność pegfilgrastimu niż filgrastimu. Jednak nie są dostępne badania porównawcze o dostatecznej mocy dowodowej, aby dokonać uprawnionego porównania”.

Źródło: AW-9

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

Wg opinii [redacted] „rekomendacje międzynarodowe nie podają preferencji poszczególnych preparatów ze względów” podanych w punkcie 2.3.2.4. „W związku z wprowadzeniem do stosowania preparatów biopodobnych, które nie zostały systematycznie przebadane w warunkach badań kontrolowanych w sytuacjach klinicznych analogicznych do preparatów oryginalnych, zalecane jest monitorowanie bezpieczeństwa z zachowaniem identyfikacji rodzaju preparatu, a nie tylko jego nazwy międzynarodowej, ponieważ liczba chorych i czas obserwacji w odniesieniu do leków biopodobnych są znacząco mniejsze niż w przypadku leków oryginalnych.”.

Źródło: AW-9


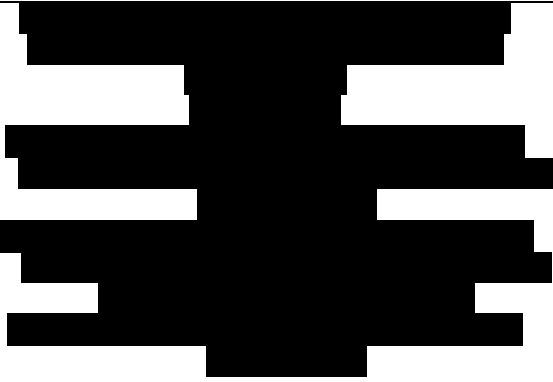
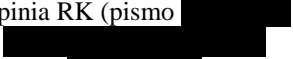
### 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

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

Tab. 4. Uchwały/opinie Rady Konsultacyjnej AOTM.

Uchwała/Opinia Rady Konsultacyjnej	Treść rekomendacji	Uwagi
[redacted]	[redacted]	Rekomendacja wykreślona z powodów formalnych.



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

Źródło: AW-36

[http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=112&searched=neulasta&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=112&searched=neulasta&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/opinie/opinia\\_Granocyte\\_34.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/opinie/opinia_Granocyte_34.pdf)

### 3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 5. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące stosowania pegfilgrastymu.

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
<b>Rekomendacje kliniczne</b>				
<b>Europa</b>	EORTC	2006	Pozytywna	Profilaktyka pierwotna GN i jej powikłań, leczenie interwencyjne w wyjątkowych przypadkach
		2003	Pozytywna	osoby starsze
<b>USA</b>	NCCN	2010	Pozytywna	Profilaktyka pierwotna i wtórna
			Negatywna	Terapia GN
	ASCO	2006	Pozytywna	Profilaktyka pierwotna i wtórna, leczenie GN (wysokie ryzyko komplikacji związanych z infekcjami)
<b>Polska</b>	PUO	2009	Pozytywna	Profilaktyka pierwotna i wtórna oraz przedłużona neutropenia
			Negatywna	Chorzy z neutropenią z jednoczesną radiochemioterapią
	Stanowisko Zespołu Ekspertów	2009	Pozytywna	
<b>Francja</b>	Prescrire	2006	Pozytywna	
<b>Hiszpania</b>	ICO	2004	Pozytywna	Profilaktyka u osób >70 lat z NHL, chłoniakiem i AIDS oraz chemioterapią CHOP-14
<b>Niemcy</b>	KBV	2009	Pozytywna	Profilaktyka pierwotna i wtórna, leczenie GN (wysokie ryzyko powikłań infekcyjnych)
	DGHO	2008	Pozytywna	
<b>Portugalia</b>	SPH	2008	Pozytywna	
<b>Szwecja</b>	SFH	2010	Negatywna	Profilaktyka u dorosłych z AML
<b>Wielka Brytania</b>	GMCCN	2009	Pozytywna	Profilaktyka w przedłużającej neutropenii
	NWCN	2007	Pozytywna	Profilaktyka
<b>Włochy</b>	AIOM	2009	Pozytywna	
<b>Rekomendacje finansowe</b>				
<b>Wielka Brytania</b>	LNDG	2007	Pozytywna ograniczona	Terapia G-CSF > 7 dni
<b>Szkocja</b>	SMC	2003	Pozytywna ograniczona	
<b>Walia</b>	AWMSG	2008	Pozytywna ograniczona	Grupy wysokiego ryzyka GN, neutropenia >6 dni, indywidualne sytuacje
<b>Kanada</b>	CED	2010	Negatywna	
	HC	2009	Pozytywna ograniczona	po chemioterapii mielosupresyjnej i utrudnionym dostępie do świadczeń
	CEDAC	2004	Pozytywna	Pacjenci z nowotworem pochodzenia nieszpikowego
<b>Australia</b>	PBAC	2003, 2007, 2008, 2009	Pozytywna ograniczona	
<b>Francja</b>	HAS	2003, 2008	Pozytywna	

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego (BSH) 2003, Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) 2008 i 2009 oraz East Midlands Cancer Network 2009 (EMCN) odnoszą się do stosowania G-CSF bez zalecania konkretnego produktu. Wg EMCN wyboru G-CSF należy dokonać w

oparciu o czynniki tj.: 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.

Źródło: AW-12, AW-13, AW-14

### 3.1. Rekomendacje kliniczne

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

G-CSF (**filgrastym, lenograstym** lub **pegfilgrastym**) są **rekomendowane** jako preparaty o udowodnionej skuteczności w profilaktyce GN i jej powikłań. Profilaktyka pierwotna zalecana jest w schematach chemioterapii związanych z >20% ryzykiem wystąpienia GN, przy niższym ryzyku (10–20%) należy uwzględnić indywidualne czynniki zwiększające ogólne ryzyko GN. Rekomenduje się zastosowanie G-CSF w chemioterapii gęstej lub intensywnej dawki (o ile schemat ten zwiększa przeżycie) oraz jeśli zmniejszenie intensywności leczenia daje gorsze rokowania. Standardowo należy rozważyć terapię lub schemat/dawkę o mniejszej mielosupresyjności. Leczenie interwencyjne rekomenduje się wyłącznie u pacjentów z infekcjami stanowiącymi zagrożenie dla życia, którzy nie odpowiadają na prawidłowe leczenie antybiotykami. Rekomendacja z 2003 r. dotyczy osób starszych. Podkreśla brak dowodów na skuteczność profilaktyki G-CSF po chemioterapii mielosupresyjnej w nowotworach innych niż NHL, SCLC oraz pęcherza. Zaleca stosowanie G-CSF u wszystkich starszych pacjentów otrzymujących chemioterapię leczniczą (np. CHOP).

Źródło: AW-15

#### **USA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2010**

Preparaty G-CSF (**filgrastym, pegfilgrastym**) zmniejszają ryzyko i czas trwania GN, hospitalizacji, antybiotykoterapii i.v. oraz śmiertelność związaną z infekcjami. Ich zastosowanie u właściwie dobranych pacjentów może zwiększać efektywność kosztową. Jeśli ryzyko GN, oszacowane z uwzględnieniem typu nowotworu, rodzaju chemioterapii (standardowa, wysokiej dawki, intensywnej dawki), czynników związanych z pacjentem (wiek  $\geq$  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 GN lub neutropenii wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowanie filgrastymu w terapii GN jest kontrowersyjne (pegfilgrastym niezalecany), uzasadnione jedynie w obecności czynników ryzyka komplikacji związanych z infekcjami (sepsa, wiek  $\geq$  65 lat, ANC  $<100\mu\text{L}$ , przewidywana neutropenia  $>10$  dni, zapalenie płuc lub inne udokumentowane infekcje, inwazyjna infekcja grzybicza, hospitalizacja, wcześniejszy epizod GN).

Źródło: AW-16

#### **USA: American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2006**

ASCO podkreśla konieczność wyboru schematów chemioterapii o wysokiej skuteczności i możliwie niskim ryzyku GN, jeśli są takie dostępne. G-CSF (m.in. **filgrastym, pegfilgrastym**) w pierwotnej profilaktyce są zalecane u pacjentów z ryzykiem GN  $>20\%$ , 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 GN jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem komplikacji związanych z infekcjami, np. spodziewanym czasem trwania neutropenii  $>10$  dni oraz jej dużym nasileniem ( $<0,1 \times 10^9/\text{L}$ ), sepsą, zapaleniem płuc niekontrolowaną chorobą podstawową.

Źródło: AW-17

#### **Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) - 2009**

Czynniki G-CSF: **filgrastym, pegfilgrastym, lenograstym** przyspieszają regenerację w neutropenii spowodowanej chemioterapią i radioterapią, co skraca czas jej trwania i zmniejsza liczbę dni z gorączką oraz

zapotrzebowanie na antybiotyki stosowane dożylnie. Zastosowanie G-CSF umożliwia prowadzenie optymalnego leczenia bez konieczności zmniejszania dawki. Uzasadnia to podawanie G-CSF zwłaszcza podczas leczenia o założeniu radykalnym oraz u osób w starszym wieku. Zastosowanie G-CSF można rozważyć w ramach profilaktyki pierwotnej, profilaktyki wtórnej oraz w sytuacji przedłużonej neutropenii, która uniemożliwia radioterapię wielkopolową. Natomiast nie jest ono wskazane u chorych z neutropenią w przebiegu jednoczesnej radiochemioterapii (szczególnie śródpiersia) ze względu na ryzyko wystąpienia małopłytkowości. Ograniczeniem wykorzystywania G-CSF są działania niepożądane (objawy pseudogrypowe, bóle kostne i mięśniowe, stany hipotonii i zaburzenia w oddawaniu moczu).

Źródło: AW-18

#### **Polska: Stanowisko Zespołu Ekspertów 2009**

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

Źródło: AW-19

#### **Francja – Prescrire 2006**

W rekomendacji pegfilgrastym został określony jako „**possibly helpful**” ze względu na większą wygodę użytkowania w porównaniu z filgrastymem. Jednocześnie podkreślono podobną (ograniczoną) skuteczność tych leków.

Źródło: AW-20

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

Zalecenia dotyczące profilaktycznego zastosowania G-CSF podają 40% próg ryzyka GN 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 gorączki neutropenicznej, wysokim ryzykiem powikłań infekcyjnych i złym rokowaniem. **Lenograstym i filgrastym** rekomenduje się u pacjentów z nowotworem pochodzenia zarodkowego, ALL, AML, NHL i HL, z objawami poważnej infekcji lub z neutropenią przed rozpoczęciem chemioterapii, natomiast **pegfilgrastym** u pacjentów w wieku > 70 lat z NHL, pacjentów z chłoniakiem i AIDS oraz poddawanych chemioterapii CHOP-14.

Źródło: AW-21

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

Decyzję o włączeniu profilaktyki GN 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 GN), w profilaktyce wtórnej (gdy zmniejszenie dawki może wpłynąć na odpowiedź na cytostatyki oraz całkowite przeżycie) oraz jako leczenie gorączki GN 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).

Źródło: AW-22

#### **Niemcy: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) – 2008**

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

Źródło: AW-23

**Portugalia: Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) – 2008**

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

Źródło: AW-24

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

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

Źródło: AW-25

**Wielka Brytania: North Wales Cancer Network (NWCN) – 2007**

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

Źródło: AW-26

**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: AW-27

### 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

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

Źródło: AW-28

**Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2003**

Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami dla pegfilgrastymu we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów stosujących chemoterapię. Podkreśla się, iż ze względu na możliwość jednokrotnego podania w cyklu chemioterapii, technologia stanowi udogodnienie zarówno dla pacjenta, jak i dla personelu medycznego.

Źródło: AW-29

**Walia : All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – 2008**

AWMSG rekomenduje pegfilgrastym jako opcję do ograniczonego stosowania w obrębie walijskich NHS w celu skrócenia czasu trwania neutropenii oraz częstości występowania GN u chorych poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem CML oraz MDS). Jego użycie powinno być jednak ograniczone do pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju GN oraz do przypadków, w których neutropenia występująca w przebiegu chemioterapii prawdopodobnie będzie przedłużona (> 6 dni), a także u pacjentów w wyjątkowych sytuacjach np. lękiem przed igłą. Pegfilgrastym (Neulasta®) nie jest odpowiedni do „shared care” w obrębie walijskich NHS.

Źródło: AW-30

#### **Kanada: Committee to Evaluate Drugs (CED) – 2010**

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

Źródło: AW-31

#### **Kanada: Heath Kanada (HC) – 2009**

Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami dla pegfilgrastymu: w celu zmniejszenia częstości infekcji i GN u pacjentów otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną w celu leczniczym oraz u pacjentów z utrudnionym dostępem do świadczeń opieki zdrowotnej. Wymagana jest wcześniejsza zgoda na leczenie. Nie wskazano ograniczeń związanych z finansowaniem filgrastymu.

Źródło: AW-32

#### **Kanada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CEDAC) – 2004**

CEDAC rekomenduje finansowanie pegfilgrastymu u pacjentów z nowotworem pochodzenia nieszpikowego otrzymujących chemioterapię w celu wyleczenia, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia przedłużonej neutropenii. Podkreśla się konieczność rozpatrzenia preparatów G-CSF jako 1 grupy, z naciskiem na znaczenie dla: antybiotykoterapii dożylniej, hospitalizacji związanych z infekcjami, śmiertelności związanej z infekcjami, odpowiedzi na chemioterapię, całkowite przeżycie oraz hospitalizację.

Źródło: AW-33

#### **Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – 2003, 2007, 2008, 2009**

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

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

Źródło: AW-34

#### **Francja: Haute autorité de santé (HAS) – 2003, 2008**

Czynniki wzrostu są istotnym uzupełnieniem leczenia neutropenii w przebiegu chemioterapii cytotoksycznej. HAS rekomenduje finansowanie pegfilgrastymu (Neulasta) ze środków publicznych na poziomie 100%. Podkreśla się różnicę pod względem łatwości użytkowania i jakości życia wynikające z zastosowania pegylowanej formy filgrastymu: jedno podanie na cykl chemioterapii zamiast 1x/dobę (średnio 11), ponadto nie ma potrzeby powtarzania kontroli liczby komórek krwi. Pozytywną rekomendację z 2003 r. odnowiono w 2008 r.

Źródło: AW-35

## 4. Finansowanie ze środków publicznych

### 4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie produkt Neulasta® (pegfilgrastym) jest finansowany ze środków publicznych:

- w ramach wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych, wydawanych za opłatą ryczałtową do wysokości ustalonego limitu we wskazaniu neutropenia w chorobach nowotworowych,
- w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej (leczenie szpitalne).

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>, <http://www.nfz.gov.pl/neulasta/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>

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

Odnaleziono informacje o refundowaniu pegfilgrastymu m.in. w: Belgii, Czechach, Finlandii, Francji, Holandii, Luksemburgu, Słowacji, Szwajcarii, Włoszech, Australii.

Źródło: [http://www.inami.fgov.be/inami\\_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp](http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp), <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, <http://www.mzcr.cz/leky.aspx>, [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication), [www.codage.ext.cnamts.fr](http://www.codage.ext.cnamts.fr), [http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn\\_trade.asp](http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp), [http://cns.lu/files/listepos/11.01\\_Liste\\_pos\\_assures.pdf](http://cns.lu/files/listepos/11.01_Liste_pos_assures.pdf), <http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov>, <http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>, <http://www.pbs.gov.au/>

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport dostarczony przez podmiot odpowiedzialny oraz przeprowadzono wyszukiwania własne. Analizę kliniczną wykonano dla porównania substancji czynnej pegfilgrastym z filgrastymem, biopodobnym filgrastymem (Zarzio®) oraz lenograstymem w skróceniu czasu trwania neutropenii i redukcji częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem CML i MDS).

#### 5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Do AEK włączono 7 RCT, w ramach których oceniano efekty kliniczne **pegfilgrastymu w porównaniu z filgrastymem** (Neupogen®) w przedmiotowym wskazaniu. W badaniach tych podawanie preparatów G-CSF miało charakter profilaktyki pierwotnej. Nie odnaleziono badań, w których oceniano efekty terapeutycznego zastosowania pegfilgrastymu w porównaniu z filgrastymem. Przeprowadzono metaanalizy powyższych badań oddzielnie dla tych dotyczących chemioterapii stosowanej w raku piersi oraz chemioterapii chłoniaków. Miało to na celu wykazanie efektów zastosowania ocenianej interwencji w przypadku chorych z różnymi nowotworami, u których zastosowane były inne schematy chemioterapii o różnym potencjale mielosupresyjnym.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne **pegfilgrastymu z preparatem Zarzio®** (filgrastym). Pomimo odnalezienia 1 publikacji, w której przedstawiono wyniki badania I fazy, przeprowadzonego w grupie zdrowych ochotników, porównującego właściwości farmakodynamiczne preparatu Zarzio® z filgrastymem, nie przeprowadzono porównania pośredniego (za pomocą preparatu Neupogen®) ze względu na bardzo niską wiarygodność wyników tego badania.

Nie odnaleziono także RCT bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo **pegfilgrastymu z lenograstimem** w analizowanym wskazaniu. Niemożliwe było również przeprowadzenie porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora (placebo) z powodu nieodnalezienia badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy (zarówno dotyczących populacji, jak i zastosowanych schematów chemioterapii). W związku z wykazaną heterogenicznością metod badań przeprowadzono zestawienie wyników odnalezionych badań pierwotnych dotyczących porównania pegfilgrastymu z placebo oraz lenograstimu z placebo.

Ponadto osobno przedstawiono wyniki 1 RCT (Vogel 2005) oraz opisano wyniki badania II fazy w postaci abstraktu konferencyjnego (Hecht 2009), w których porównywano **pegfilgrastym z placebo**. Zaprezentowano także wyniki 4 obserwacyjnych badań retrospektywnych o niższej wiarygodności (typu IIC), w których porównywano **pegfilgrastym z innymi G-CSF** (filgrastymem, lenograstymem), tj.: Gisselbrecht 1997, Bui 1995, Chevalier 1995, Gebbia 1993.

Dodatkowo przedstawiono wyniki 10 **opracowań wtórnych** (typu IA i IB), w których uwzględniono wyniki referencyjnych pierwotnych RCT oraz opisano 4 publikacje wtórne. W wyniku przeszukiwania bibliografii w opracowaniach wtórnych nie odnaleziono żadnych nowych, wiarygodnych badań klinicznych.

W wyniku przeszukiwań własnych odnaleziono 1 RCT (II fazy – Spunt 2010), które opublikowano po wyszukiwaniu przeprowadzonym przez zespół Centrum HTA oraz 1 RCT (Sierra 2008), które wykluczono z AEK. Wyszukano także 2 pełnotekstowe badania (Hecht 2010 i Weycker 2009), które opisano w AEK na podstawie abstraktów.

Definicje punktów końcowych (wg Holmes [1 i 2] 2002):


**Czas trwania neutropenii 4 stopnia** – liczba dni, w których pacjent ma całkowitą liczbę neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$  w trakcie I cyklu chemioterapii.

**Czas do wzrostu ANC** – czas do uzyskania całkowitej liczby neutrofilów  $\geq 2 \times 10^9/l$  po nadir (przewidywalnym zmniejszeniu ich liczby).

**Częstość występowania gorączki neutropenicznej** – ustna lub odpowiadająca ustnej temperatura  $\geq 38,2^\circ C$  występująca równocześnie z całkowitą liczbą neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$ .



Tab. 6. Metodyka badań włączonych do AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań	Uwagi
<p>Analiza podmiotu odpowiedzialnego 2010</p> 	<p>ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu Neulasta® (pegfilgrastym) stosowanego w leczeniu neutropenii oraz profilaktyce gorączki neutropenicznej, występujących w przebiegu cytotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego</p>	<p>16.07.2010 r. (ostatnie przeszukiwanie)</p>	<p><b>populacja:</b> pacjenci poddani chemioterapii mielosupresyjnej w przebiegu chorób nowotworowych (nie uwzględniono badań dotyczących pacjentów po leczeniu mioablacyjnym i autologicznym przeszczepie komórek progenitorowych izolowanych z krwi obwodowej zgodnie ze zleceniem MZ, a także pacjentów onkologicznych, poddanych chemioterapii, z rozpoznaniem CML i MDS zgodnie z ChPL);  <b>interwencja:</b> pegfilgrastym (Neulasta®);  <b>komparatory:</b> filgrastym (Neupogen®), biopodobny filgrastym (Zarzio®), lenograstym (Granocyte®);  <b>punkty końcowe:</b> skrócenie czasu trwania neutropenii i GN, zmniejszenie częstości występowania GN, skrócenie średniego czasu do uzyskania ANC <math>\geq 2,0 \times 10^9/l</math> w przebiegu neutropenii i GN, redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu neutropenii i GN oraz częstość zakażeń, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem;  <b>rodzaj badań klinicznych:</b> randomizowane i nierandomizowane badania (skuteczność i bezpieczeństwo) oraz badania o niższej wiarygodności (bezpieczeństwo).</p>	<p><u>Porównanie bezpośrednie:</u>                      PEGF vs FIL (777□)    <u>Zestawienie wyników:</u>                      PEGF/PLC vs. PLC/LEN (1258*□)</p>	<p><b>PEGF vs FIL</b> (7 RCT) oraz (4 badania obserwacyjne – o niższej wiarygodności)    <b>PEGF vs PLC</b> (1 RCT)                      /  <b>PLC vs LEN</b> (4 RCT)</p>	<p>Badania porównujące PEGF z FIL dotyczyły populacji dorosłych – 5 RCT oraz populacji pediatrycznej – 2 RCT. W odnalezionych badaniach zastosowanie preparatów G-CSF miało charakter profilaktyki pierwotnej.                        Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEGF z preparatem Zarzio® (biopodobny FIL), ze względu na niską wiarygodność wyników 1 badania nie przeprowadzono także porównania pośredniego PEGF vs Zarzio za pomocą FIL.                        Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEGF z LEN. Nie możliwe było także przeprowadzenie porównania pośredniego - w związku z wykazaną heterogenicznością metod odnalezionych badań - przeprowadzono zestawienie ich wyników porównując PEGF z PLC oraz LEN z PLC.</p>

\*- w tym 9 pacjentów, którzy nie otrzymywali cytokin w badaniu Grigg 2003, □□□ □- w obliczeniu populacji nie uwzględniono badania Gebbia 1993, ze względu na brak potrzebnych danych, PEGF – pegfilgrastym, FIL – filgrastym, LEN – lenograstym, PLC – placebo.

Tab. 7. Charakterystyka badań o „wyższej wiarygodności” porównujących pegfilgrastym z filgrastymem [wg tab. 1-2, 87-100 z AEK podmiotu odpowiedzialnego].

Badanie	Metodyka	Okres badania	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Oceniłone punkty końcowe
				Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Holmes F. et al., (1) 2002	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (USA), randomizowane, zamaskowane (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 4/5. Sponsor: Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA.	bd	<b>PEGF</b> w dawkach: 30, 60 i 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu.  <b>FIL</b> w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawano s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu (~24 h po zakończeniu chemioterapii) do czasu spodziewanego wzrostu ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max. 14 dni.  Pacjenci mogli otrzymać <u>do 4 cykli chemioterapii mielosupresyjnej</u> : doksorubicyna (60 mg/m <sup>2</sup> ), docetaksel (75 mg/m <sup>2</sup> ).	N=125 ( <b>PEGF</b> ) w tym: n=19 (30 µg/kg), n=60 (60 µg/kg), n=46 (100 µg/kg)  N=25 ( <b>FIL</b> )  ITT=152 (2 pacjentów wyłączono z ITT z powodu odchyień protokołu).	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w II lub III/IV stadium zaawansowania <b>raka piersi</b>,</li> <li>stan sprawności wg ECOG <math>\leq 2</math>,</li> <li>liczba białych krwinek (WBC) <math>\geq 4 \times 10^9/l</math>,</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 150 \times 10^9/l</math>,</li> <li>prawidłowa praca nerek, wątroby i serca,</li> <li>brak chemioterapii lub terapia adjuwantowa lub tylko jeden schemat chemioterapii dla przerzutowej postaci nowotworu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie taksanami,</li> <li>radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji,</li> <li>rozpoznanie innego rodzaju pierwotnego nowotworu za wyjątkiem raka piersi,</li> <li>przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych,</li> <li>całkowita ekspozycja na doksorubicynę <math>&gt; 240 \text{ mg/m}^2</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>częstość występowania neutropenii 4 stopnia w cyklu I,</li> <li>średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklu I,</li> <li>średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklach II-IV,</li> <li>zmiany profilu ANC,</li> <li>częstość występowania GN (w dniu gorączki lub 1 dzień później),</li> <li>działania niepożądane,</li> <li>analiza farmakokinetyczna.</li> </ul>
Holmes F.A. et al., (2) 2002	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (62 ośrodki w USA), randomizowane z podwójnym zamaskowaniem (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 5/5.	bd	<b>PEGF</b> w dawce 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu; codziennie s.c. podawane placebo do czasu spodziewanego wzrostu ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ lub max. 14 dni.  <b>FIL</b> w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dniu każdego 21-dniowego cyklu do czasu uzyskania ANC $\geq 10 \times 10^9/l$	N=149 ( <b>PEGF</b> ) N=147 ( <b>FIL</b> )  ITT=310	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>&gt; 18</math> lat,</li> <li>pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w II stadium zaawansowania raka piersi lub III/IV stadium zaawansowania <b>raka piersi</b>,</li> <li>stan sprawności wg ECOG <math>\leq 2</math>,</li> <li>liczba neutrofilii <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, płytek krwi <math>\geq</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>udział w innych badaniach lub otrzymywanie CSF w okresie 30 dni przed randomizacją,</li> <li>stosowanie PEGF w wywiadzie,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią,</li> <li>otrzymywanie ogólnoustrojowego leczenia antybiotykami w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w I cyklu,</li> <li>średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklach II-IV,</li> <li>średni czas do osiągnięcia ANC <math>\geq 2,0 \times 10^9/l</math> w każdym cyklu,</li> <li>częstość występowania GN (w dniu gorączki lub 1 dzień później),</li> </ul>

	Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA.		lub max.14 dni.  Pacjenci mogli otrzymać <u>do 4 cykli chemioterapii mielosupresyjnej</u> : doksorubicyna (60 mg/m <sup>2</sup> ), docetaksel (75 mg/m <sup>2</sup> ).		100x10 <sup>9</sup> /l, <ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowa praca wątroby i serca,</li> <li>• brak wcześniejszej chemioterapii lub terapia adjuwantowa lub tylko jeden schemat chemioterapii dla przerzutowej postaci nowotworu,</li> <li>• zakończenie chemioterapii co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania.</li> </ul>	ciągu 72 h poprzedzających chemioterapię, <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji (za wyjątkiem miejscowej radioterapii – rak kości),</li> <li>• całkowita ekspozycja na doksorubicynę &gt; 240 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicynę &gt;600 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadir ANC w kolejnych cyklach,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>
Green M.D. et al., 2003	Badanie III fazy, międzynarodowe (37 ośrodki w Europie, USA, Australii), randomizowane z podwójnym zamaskowaniem (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 5/5. Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA.	XI 1999 – V 2000	<b>PEGF</b> w stałej dawce 6 mg podawany s.c. w 2 dni każdego 21-dniowego cyklu (~24 h po chemioterapii); codzienne s.c. podawano placebo do czasu spodziewanego wzrostu ANC ≥ 10x10 <sup>9</sup> /l lub max.14 dni.  <b>FIL</b> w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. 24 h po chemioterapii do czasu uzyskania ANC ≥ 10x10 <sup>9</sup> /l lub max.14 dni.  Pacjenci mogli otrzymać <u>do 4 cykli chemioterapii mielosupresyjnej</u> : doksorubicyna (60 mg/m <sup>2</sup> ), docetaksel (75 mg/m <sup>2</sup> ).	N=77 ( <b>PEGF</b> ) N=75 ( <b>FIL</b> ) ITT=157	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt; 18 lat,</li> <li>• pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w II stadium zaawansowania raka piersi lub III/IV stadium zaawansowania <b>raka piersi</b>,</li> <li>• stan sprawności wg ECOG ≤ 2,</li> <li>• brak wcześniejszej chemioterapii lub terapia adjuwantowa lub tylko jeden schemat chemioterapii dla przerzutowej postaci nowotworu,</li> <li>• ANC ≥ 1,5x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• liczba płytek krwi ≥ 100x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy &lt; 1,5xgórna granica normy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bilirubina &gt; górnej granicy normy lub asparaginian aminotransferazy i/lub aminotransferaza alaninowa &gt;1,5xgórnej granicy normy, z jednoczesnym poziomem fosfatazy alkalicznej &gt;2,5xgórnej granicy normy,</li> <li>• systemowa antybiotykoterapia w ciągu 72 h od chemioterapii,</li> <li>• radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji,</li> <li>• przeszczep szpiku kostnego lub komórek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w I cyklu,</li> <li>• średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w cyklach II-IV,</li> <li>• częstość występowania GN,</li> <li>• średni czas do osiągnięcia ANC ≥ 2,0x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• czas trwania leczenia dożylnymi antybiotykami,</li> <li>• czas trwania hospitalizacji.</li> </ul>

						macierzystych, • całkowita ekspozycja na doksorubicynę > 240 mg/m <sup>2</sup> lub epirubicynę >600 mg/m <sup>2</sup> .	
Vose J.M. et al., 2003	Badanie II fazy, wielośrodkowe (17 ośrodków w USA i Kanadzie), randomizowane, bez zamaskowania (non-inferiority <sup>1</sup> ). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Sponsor: bd.	bd	<b>PEGF</b> w dawce 100 µg/kg m.c. w każdym cyklu podawany s.c. <b>FIL</b> w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. do czasu uzyskania ANC ≥ 10x10 <sup>9</sup> /l lub max. przez 12 dni.  Obie interwencje podawano 24 h po zakończeniu chemioterapii, którą powtarzano co 3 tygodnie. Obejmowała ona etopozyd, metylprednizolon, cisplatyna, cytarbina - <u>ESHAP</u> .	N=33 ( <b>PEGF</b> ) N=33 ( <b>FIL</b> ) ITT-66	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18 lat,</li> <li>pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie <b>chłoniakiem</b> lub chorobą Hodgkina (ziarnicą złośliwą), po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu (CHOP),</li> <li>stan sprawności wg ECOG ≤ 2,</li> <li>całkowita liczba neutrofilii ≥ 1,5x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>liczba płytek krwi ≥ 100x10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne infekcje,</li> <li>stosowanie systemowych antybiotyków lub chemioterapeutyków w okresie 72 h przed chemioterapią,</li> <li>wcześniejszy przeczep szpiku kostnego lub transplantacja komórek progenitorowych do krwi obwodowych,</li> <li>radioterapia w okresie 4 tygodnie przed włączeniem do badania,</li> <li>stosowanie więcej niż dwóch schematów chemioterapii przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średni czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu,</li> <li>średni czas trwania neutropenii 4 stopnia w kolejnych cyklach,</li> <li>częstość występowania GN,</li> <li>średni czas do osiągnięcia ANC ≥ 2,0x10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>
Grigg A. et al., 2003	Badanie II fazy, wielośrodkowe (13 ośrodków w Europie i Australii), randomizowane,	bd	<b>PEGF</b> w dawce: 60 i 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w 2 dni każdego cyklu. <b>FIL</b> w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c.	N-27 ( <b>PEGF</b> ) w tym: n=13 (60 µg/kg) n=14 (100 µg/kg) N=13 ( <b>FIL</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 60 lat,</li> <li>rozpoznanie <b>chłoniaka nieziarniczego</b> i otrzymywanie chemioterapii CHOP,</li> <li>ogólny stan sprawności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie limfoblastomy lub chłoniaka Burkitta,</li> <li>stosowanie analizowanych leków w okresie ostatnich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii,</li> <li>częstość występowania GN,</li> <li>czas do wzrostu ANC</li> </ul>

<sup>1</sup> Patrz. Vose 2003 – Nie zaplanowano jako formalne badanie non-inferiority.

	<p>bez zamaskowania (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA.</p>		<p>od 2 dnia każdego cyklu. Interwencje podawano do czasu uzyskania <math>ANC \geq 10 \times 10^9/l</math> po maks. zmniejszeniu ich liczby (nadir) lub przez 14 dni. Pacjenci otrzymywali <u>chemioterapie CHOP</u>: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon.</p>	<p>ITT=50 (w tym 9 pacjentów bez leczenia cytokinami).</p>	<p>wg ECOG <math>\leq 2</math>, • całkowita liczba neutrofilii <math>\geq 2,0 \times 10^9/l</math>, • całkowita liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, • poziom bilirubiny <math>\leq 2</math> górnej granicy normy, • prawidłowa funkcja nerek.</p>	<p>30 dni, • stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w czasie 72 h od zakończenia cyklu chemioterapii, • wcześniejsza radioterapia obejmująca &gt;25% czerwonego szpiku kostnego, • całkowita ekspozycja na doksorubicynę &gt; 240 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicynę &gt;600 mg/m<sup>2</sup>, • wcześniejsze stosowanie PEGF.</p>	<p>do wartości prawidłowych, • bezpieczeństwo.</p>
<p>Fox E. et al., 2009</p>	<p>Badanie wielośrodkowe (34 ośrodki w USA) z randomizacją, (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 3/5. Badanie grantowe: Intramural Research Program i In.</p>	<p>XII 2000 – XII 2005</p>	<p><b>PEGF</b> w dawce 100 µg/kg m.c. podawany s.c. w czasie 24-36 godzin po każdym cyklu chemioterapii. <b>FIL</b> w dziennej dawce 5 µg/kg m.c. podawany s.c. po 24 h<sup>2</sup> każdego cyklu chemioterapii do czasu uzyskania <math>ANC \geq 10 \times 10^9/l</math>. Pacjenci poddani wysokodawkowej <u>chemioterapii: VDC</u> (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid; po II cyklu) oraz <u>IE</u> (etopozyd,</p>	<p>N=17 (<b>PEGF</b>) N=17 (<b>FIL</b>) ITT-34</p>	<p>• wiek &lt; 26 r.ż., • rozpoznanie <b>mięsa</b> Ewinga lub mięsa prążkowanokomórkowego o typie zarodkowym lub pęcherzykowym lub maziówczaka, • prawidłowa funkcja serca (lewokomorowa frakcja wyrzutowa w normie) oraz nerek, • całkowita liczba neutrofilii <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math>, hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl oraz trombocytów <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>.</p>	<p>• wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia, • naciekanie szpiku kostnego przez nowotwór potwierdzone badaniem biopsyjnym, • ciąża lub okres karmienia piersią.</p>	<p>• średni czas trwania ciężkiej neutropenii, • częstość występowania GN wymagającej hospitalizacji, • działania niepożądane.</p>

<sup>2</sup> Informacja z badania Fox 2009.

			ifosfamid; po II cyklu).				
Wendelin G. et al., 2005	Badanie jednośrodkowe (Australia), randomizowane, z grupami skrzyżowanymi ( <i>cross-over</i> ) (non-inferiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Sponsor: bd.	IX 2003 – IX 2005	<b>PEG</b> w dawce 100 µg/kg podawany s.c. w 4 dniu po każdym cyklu chemioterapii. <b>FIL</b> w dawce 10 µg/kg podawany s.c. od 4 dnia po chemioterapii do czasu uzyskania ANC ≥ 1x10 <sup>9</sup> /l. Mediana iniekcji FIL na 1 cykl-6 (3-10).  Pacjenci poddani chemioterapii (3tygodniowy cykl): przedoperacyjnie – 6 cykli VIDE (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd) oraz pooperacyjnie – 8 cykli VAI (winkrystyna, aktynomcyna, ifosfamid) oraz 7 cykli VAC (winkrystyna, aktynomcyna, cyklofosfamid).	N=5 ( <b>PEGF i FIL</b> ) ITT=6	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤ 18 r.ż.,</li> <li>rozpoznanie <b>mięśaka</b> Ewinga.</li> </ul>	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>średni czas trwania ciężkiej neutropenii,</li> <li>częstość występowania GN,</li> <li>czas trwania epizodów GN,</li> <li>działania niepożądane.</li> </ul>

PEGF – pegfilgrastym, FIL – filgrastym, ANC – bezwzględna liczba neutrofilii, ECOG – skala sprawności wg. Eastern Cooperative Oncology Group, CHOP – schemat chemioterapii obejmującej cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon, bd – brak danych.

Tab. 8. Charakterystyka badań zestawiających wyniki pegfilgrastymu z placebo i lenograstymu z placebo [wg tab. 1-2, 37, 101-102 z AEK podmiotu odpowiedzialnego].

Badanie	Metodyka	Okres badania	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Ocenił punkty końcowe
				Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Vogel CL. et al., 2005	Badanie III fazy wielośrodkowe (88 ośrodków klinicznych w Europie oraz USA), randomizowane z podwójnym	bd	<b>PEGF</b> w dawce 6 mg podawany s.c. <b>PLC</b>  Obie interwencje podawano 24 h po zakończeniu każdego	N=463 ( <b>PEGF</b> ) N=465 ( <b>PLC</b> ) ITT=928	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 r.ż.,</li> <li>rozpoznanie <b>raka piersi</b> ze wskazaniem do terapii docetakselem w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>,</li> <li>prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny ≤1,5x górnej granicy normy) i wątroby (bilirubina ≤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza terapia docetakselem,</li> <li>jakikolwiek infekcje, profilaktyczne podawanie antybiotyków lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>częstość występowania GN,</li> <li>częstość hospitalizacji z powodu GN,</li> <li>konieczność dożylniej</li> </ul>

	zamaskowaniem (superiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 5/5. Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks, CA.		cyklu chemioterapii.  Pacjenci poddani terapii docetaksemem w dawce 100 mg/m <sup>2</sup> (max 4 cykle 3-tygodniowe).		górnej granicy normy i AST,ALT < 1,5x górnej granicy normy, fosfataza alkaliczna < 2,5x górnej granicy normy), • całkowita liczba neutrofilii >1,5x10 <sup>9</sup> /l oraz trombocytów ≥100x10 <sup>9</sup> /l.	analizowanych preparatów G-CSF w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania.	antybiotykoterapii, • utrzymanie reżimu chemioterapii, • działania niepożądane.
Gisselbrecht C. et al., 1997	Badanie III fazy randomizowane, bez zamaskowania (14 ośrodków klinicznych we Francji i Belgii) (superiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 3/5. Sponsor: Chugai-Rhone Poulenc.	VII 1990 – VI 1992	<b>LEN</b> w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c. <b>PLC</b>  Obie interwencje podawano od 6 do 13 dnia I cyklu, w kolejnych cyklach LEN podawano w sposób niezamaskowany.  Pacjenci poddani wysokodawkowej ( <i>dose-intensive</i> ) terapii opartej na antracyklinach (2 cykle 2-tygodniowe).	N =82 ( <b>LEN</b> ) N =80 ( <b>PLC</b> ) ITT=162	• pacjenci w wieku 16-55 z nowo zdiagnozowanym <b>chłoniakiem nieziarniczym</b> w średnim lub wysokim stopniu wg Working Formulation i liczbą limfocytów >2x10 <sup>9</sup> /l, • ≥ 1 z następujących warunków: ogólny stan sprawności wg ECOG 2-4, ≥2 pozawęzłowe miejsca, nowotwór ≥10 cm w swoim największym wymiarze i zajęcie szpiku. • liczba płytek krwi >100x10 <sup>9</sup> /l (>50x10 <sup>9</sup> / u pacjentów z zajęciem szpikiem).	bd	• częstość wystąpienia neutropenii, • częstość występowania GN, • wpływ na wzrost intensywności dawkowania cytostatyków.
Bui B.N. et al., 1995	Badanie III fazy randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem (Francja) (superiority). Podtyp badania: IIA Jakość badania wg Jadad: 4/5. Sponsor: Chugai-Rhone	VII 1990 – X 1991	<b>LEN</b> w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c. <b>PLC</b>  Obie interwencje podawano od 4 do 13 dnia I cyklu. W kolejnych cyklach LEN podawano w sposób niezamaskowany.  Pacjenci poddani terapii skojarzonej	N=22 ( <b>LEN</b> ) N=26 ( <b>PLC</b> ) ITT=48	• wiek 18-70 lat, • potwierdzony histologicznie <b>mięsak</b> (tkanki miękkie) w stadium miejscowo- zaawansowanym lub przerzutowym, • ≥1 mierzalne miejsce nowotworowe, • wewnętrzny, pierwotny nowotwór, • ogólny stan sprawności wg WHO <2, • brak wcześniejszej chemioterapii i infekcji, • całkowita liczba neutrofilii	• możliwość leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii, • wczesna neoplazja, przerzuty do mózgu lub niemierzalne zmiany jak przerzuty do kości czy wysięki jako jedyna lokalizacja nowotworu,	• częstość wystąpienia neutropenii, • czas trwania neutropenii, • częstość występowania GN.

	Poulec.		(MAID): mesna, doksorubicyna, ifosfamid, doksorubicyna (6 cykli).		<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;1,5x10<sup>9</sup>/l i liczba płytek krwi &gt;100x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• kreatynina &lt;1,5x górnej granicy normy,</li> <li>• poziom bilirubiny i enzymów wątrobowych &lt;2x górnej granicy normy (4x górnej granicy normy w przypadku objęcia przerzutami wątroby),</li> <li>• dobre wyniki dla funkcji serca, ECG i ultrasonografii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uszkodzenie wewnętrzne uniemożliwiające zaplanowanie chemioterapii,</li> <li>• trwające infekcje,</li> <li>• potrzeba leczenia kortykosteroidami lub pochodnymi pyrazolu.</li> </ul>	
Chevallier B. et al., 1995	Badanie randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem (9 ośrodków we Francji) (superiority). Podtyp badania: IIA. Jakość badania wg Jadad: 4/5. Sponsor: bd.	III 1990 – VIII 1992	<p><b>LEN</b> w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c.</p> <p><b>PLC</b></p> <p>Obie interwencje podawano od 6 do 15 dnia po chemioterapii indukcyjnej.</p> <p>Pacjenci poddani terapii neoadjuwantowej, wysokodawkowej (FEC-HD): fluorouracyl, epirubicyna, cyclophosphamid (4 cykle 3-tygodniowe).</p>	N=61 ( <b>LEN</b> ) N=59 ( <b>PLC</b> ) ITT=120	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;65 lat,</li> <li>• ogólny stan sprawności wg WHO ≤2,</li> <li>• histologicznie potwierdzony inwazyjny jednostronny <b>rak piersi</b>,</li> <li>• objawy zapalne, które obejmują ≥1/3 piersi,</li> <li>• pacjenci nie musieli mieć wcześniejszej historii choroby,</li> <li>• brak wcześniejszego specyficznego leczenia,</li> <li>• liczba wielojadrzastych neutrofilii &gt;2x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• liczba płytek krwi &gt;150x10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• poziom bilirubiny ≤35µmol/ i kreatyniny ≤130µmol/,</li> <li>• brak przerzutów,</li> <li>• funkcja serca w normie .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek inny nowotwór inwazyjny,</li> <li>• obecność innej poważnej choroby współistniejącej,</li> <li>• niekontrolowane trwające infekcje.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania GN,</li> <li>• ryzyko hospitalizacji,</li> <li>• ryzyko antybiotykoterapii,</li> <li>• przeżycie chorych.</li> </ul>
Gebbia V. Et al. 1993	Badanie superiority. Podtyp badania: IIA . Jakość badania wg Jadad: bd. Sponsor: bd.	bd	<p><b>LEN</b> w dziennej dawce 5 µg/kg podawanej s.c.</p> <p><b>PLC</b></p> <p>Pacjenci poddani różnym schematom terapii.</p>	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>guzy łite</b> w stadium zaawansowanym.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość wystąpienia neutropenii,</li> <li>• czas trwania neutropenii,</li> <li>• częstość występowania GN.</li> </ul>

PEGF – pegfilgrastym, LEN – lenograstym, PLC – placebo, GN – gorączka neutropeniczna, s.c. – podskórnice, bd – brak danych.



### 5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznym

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

1. brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania ocenianego produktu z lenograstymem (ograniczenie wskazane w AEK). Wg AEK weryfikacja odnalezionych badań klinicznych nie przyniosła rezultatów w postaci wyodrębnienia takich, które spełniałyby określone kryteria włączenia do porównania pośredniego. Przeprowadzona analiza opisowa, zestawiająca wyniki dotyczące skuteczności klinicznej pegfilgrastymu vs placebo z wynikami badań oceniającymi efekty kliniczne lenograstymu vs placebo wg autorów AEK prezentuje jedyne dostępne dane dotyczące skuteczności pegfilgrastymu oraz lenograstymu w oparciu o RCT o wysokiej wiarygodności. Referencyjne badania kliniczne charakteryzowały się dużą heterogenicznością, która dotyczyła m.in. analizowanych populacji z rozpoznaniem różnych typów nowotworów, zastosowania schematów chemioterapii, które odznaczają się różnym potencjałem mielosupresyjnym. Metaanaliza wartości szans wystąpienia gorączki neutropenicznej w badaniach (Gisselbrecht et al., Bui et al., Chevalier et al., Gebbia et al.) wykazała heterogenność wyników (Q Cochrane = 0,0001). Z tego względu nie przeprowadzono porównania pośredniego lenograstymu i pegfilgrastymu. Autorzy AEK nie rozważyli możliwości wykonania porównania pośredniego za pomocą innych metod np. MTC. Należy mieć jednak na uwadze, że wykonanie takiego porównania pośredniego będzie również obarczone ryzykiem bardzo dużej niepewności vs przedstawionym opisowym porównaniem, które obarczone jest ograniczeniami metodycznymi oraz ryzykiem błędu systematycznego wynikającym z różnic w rozłożeniu czynników prognostycznych w grupach. Brak porównania bezpośredniego w ramach pojedynczego badania klinicznego wiąże się z ryzykiem wystąpienia błędu metodologicznego, który może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników.
2. proces wyszukiwania w anglojęzycznych, medycznych bazach danych opisano nie podając informacji o użyciu desktyptorów, posługiwano się polskimi nazwami substancji („filgrastym”, „pegfilgrastym”), nie uwzględniono ich angielskich odpowiedników, wyjątkiem jest „lenograstim”, który użyto w języku angielskim.
3. nie podano informacji o kryteriach wykluczenia badań z AEK. Kryteria te powinny być opisane w szczegółowym protokole w oparciu, o który prowadzi się selekcję danych i który jest opracowany przed przystąpieniem do zestawiania danych. Zestawiono tabelarycznie przyczyny wykluczenia poszczególnych badań z analizy.
4. przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, jednak nie podano przyczyn wykluczenia doniesień naukowych w kolejnych fazach selekcji.
5. odnaleziono nieprawidłowości w ekstrakcji danych z badań, uwzględniono je w przypisach dolnych niniejszego raportu. W związku z nieposiadaniem pełnego tekstu badania Gebbia 1993 nie było możliwości zweryfikowania wszystkich informacji uwzględnionych w analizie przekazanej przez podmiot odpowiedzialny (wystąpiono do autora badania z prośbą o przekazanie publikacji jednak nie uzyskano odpowiedzi). Weryfikacji dokonano, więc na podstawie dostępnego abstraktu i opracowania wtórnego Kuderer 2007 (typ IA), w którym uwzględniono niniejsze badanie.
6. w kryteriach włączenia badań do AEK dotyczących komparatorów nie uwzględniono placebo, pomimo że w analizie skuteczności klinicznej pegfilgrastymu wyodrębniono i omówiono ocenę skuteczności klinicznej pegfilgrastymu w porównaniu z placebo (RCT Vogel 2005 i abstrakt konferencyjny Hecht 2009).
7. w procesie przeszukiwania medycznych baz danych na potrzeby potencjalnego porównania pośredniego ukierunkowano się na wyszukanie badań, w których bezpośrednio porównywano lenograstym z placebo. W związku z ograniczeniem dotyczącym tzw. wspólnego komparatora – odnaleziono 1 badanie porównujące pegfilgrastym z placebo. Nie rozpatrywano możliwości przedstawienia wyników z badań klinicznych dotyczących porównania pegfilgrastymu czy lenograstymu z brakiem profilaktyki.

- ocena w skali Jadad 3 RCT włączonych do analizy odbiega od tej wykonanej przez analityków AOTM: Holmes (1) 2002 autorzy analizy przypisali badaniu 4/5, analitycy AOTM – 2/5; Holmes (2) 2002 autorzy analizy przypisali badaniu 5/5, analitycy AOTM – 4/5; Vogel 2005 autorzy analizy przypisali badaniu 5/5, analitycy AOTM – 3/5.

W AEK wyszczególniono następujące ograniczenia:

- tylko w 2 RCT – Green 2003 oraz Vogel 2005 stosowano zarejestrowaną dawkę leku, czyli 6 mg, w pozostałych badaniach zastosowano dawkę 100 µg/mg.
- przedstawione RCT porównujące pegfilgrastym z filgrastymem w profilaktyce GN zaprojektowano jako *non-inferiority*, co predysponuje do wykazania braku istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
- w badaniach Holmes 2002 (2) i Green 2003 zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, co mogło wpłynąć na sumaryczny wynik metaanaliz zarówno tych wykonanych w ramach AEK, jak i tych przedstawionych w opracowaniach wtórnych.
- 2 RCT (Grigg 2003, Vose 2003) dotyczące chorych z chłoniakami były próbami klinicznymi II fazy, które charakteryzowały się małą liczebnością, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej, zarówno wyniki pierwotne przedstawione w badaniach, jak i wyniki przeprowadzonych metaanaliz. Różnice pomiędzy analizowanymi preparatami G-CSF raportowane w tych badaniach były słabiej zaznaczone niż w przypadku wyników uzyskanych dla analogicznych punktów końcowych w badaniach III fazy, które obejmowały duże populacje pacjentów.
- nie odnaleziono RCT, w których analizowano populacje chorych z rozpoznaniem innych typów nowotworów, dlatego wnioskowanie o efektywności pegfilgrastymu w przypadku innych schorzeń onkologicznych należy rozpatrywać z ostrożnością. W odnalezionych badaniach klinicznych stosowano pewne schematy chemioterapii mielosupresyjnej (docetaksel oraz dokсорubicyna w raku piersi, schemat o akronimie CHOP oraz ESHAP w przypadku chłoniaków czy FOIL, FOLFOX lub FOLFIRI w terapii zaawansowanego raka jelita grubego), co skłania do ostrożności przy ocenie efektywności G-CSF w trakcie podawania chemioterapii o innym potencjale mielosupresyjnym.
- Przeprowadzona w opracowaniu wtórnym Pinto 2007 metaanaliza jest obciążona pewnymi ograniczeniami, mogącymi w mniejszym lub większym stopniu wpływać na stopień wiarygodności uzyskanych wyników. Badania, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia do metaanalizy, różniły się nie tylko metodologią (2 badania kliniczne III fazy oraz 3 badania II fazy), ale także zróżnicowaną populacją chorych otrzymujących różne schematy leczenia (3 badania obejmowały populację chorych z rakiem piersi, natomiast 2 pozostałe – pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i/lub ziarnicą złośliwą) oraz zastosowanymi schematami chemioterapii o różnym potencjale mielosupresyjnym.

Źródło: AW-2, AW-6

### 5.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 5.1.3.1.1. Informacje z raportu

#### PEGFILGRASTYM VS FILGRASTYM

Wyniki oceny 5 badań bezpośrednio porównujących pegfilgrastym z filgrastymem u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem raka piersi oraz pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub ziarnicą złośliwą zaprezentowano dla standardowej dawki pegfilgrastymu wynoszącej 100 µg/kg m.c. lub stałej dawki – 6 mg (Greek 2003).

Tab. 9. Wyniki analizy skuteczności klinicznej pegfilgrastymu (w dawce 100 µg/kg lub 6 mg) w porównaniu z filgrastymem [wg tab.75 z AEK podmiotu odpowiedzialnego].

Oceniany punkt końcowy	Wyniki z poszczególnych badań									
	Holmes (1) 2002 (rak piersi)		Holmes (2) 2002 (rak piersi)		Green 2003 (rak piersi)		Vose 2003 (ziarnica złośliwa/chłoniak nieziarniczy)		Grigg 2003 (chłoniak nieziarniczy)	
	PEGF n=46	FIL n=25	PEGF n=149	FIL n=147	PEGF n=77	FIL n=75	PEGF n=29	FIL n=31	PEGF n=14	FIL n=13
Ryzyko wystąpienia ciężkiej neutropenii w cyklu I [RR]	0,97 (0,74; 1,35) p>0,05		0,97 (0,85; 1,10) p>0,05		1,05 (0,91; 1,22) p>0,05		1,02 (0,71; 1,46) p>0,05		na	
Czas trwania ciężkiej neutropenii w cyklu I [MD]	0,30 (-0,30; 0,90) p=0,33		0,10 (-0,36; 0,30) p>0,05		0,20 (-0,15; 0,63) p>0,05		0,40 (-0,95; 1,81) p>0,05		-0,70 (-1,54; 0,14) p=0,10	
Ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej [RR]	1,63 (0,25; 11,1) p>0,05 (cykl I)		0,60 (0,30; 1,21) p>0,05 (cykl I) <b>0,51 (0,28; 0,92)</b> <b>p=0,029 (łącznie)</b>		0,62 (0,26; 1,47) p>0,05 (cykl I) 0,65 (0,31; 1,33) p>0,05 (łącznie)		1,07 (0,40; 2,84) p>0,05 (cykle I-II)		0,31 (0,00; 3,37) p=0,49 (łącznie)	
Ryzyko hospitalizacji [RR]	na		na		0,59 (0,33; 1,05) p>0,05		na		na	
Ryzyko antybiotykoterapii [RR]	na		na		0,79 (0,41; 1,51) p>0,05		na		na	
Konieczność redukcji dawek cystostatyków [RR]	na		na		na		na		na	
Średni czas do wzrostu ANC [MD]	na		-0,40 (-0,88; 0,08) p>0,05		na		bd (-0,84; 3,07) p>0,05		na	

Pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, na – nie analizowano, bd – brak danych.

W powyższych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w leczeniu pegfilgrastymem w porównaniu z leczeniem filgrastymem w ocenianych punktach końcowych, tj.: ryzyku wystąpienia ciężkiej neutropenii w cyklu I, czasu trwania ciężkiej neutropenii w cyklu I, ryzyku rozwoju GN, ryzyku hospitalizacji, ryzyku antybiotykoterapii, konieczności redukcji dawek cystostatyków, średnim czasie do odnowy ANC. Wyjątkiem było **ryzyko rozwoju GN w czasie wszystkich cykli (I-IV)**, które istotnie statystycznie zmniejszało się w grupie leczonych pegfilgrastymem w porównaniu do leczonych filgrastymem w badaniu Holmes (2) 2002. Ponadto podano informacje, iż w ww. badaniu leczenie pegfilgrastymem w

porównaniu do filgrastymu istotnie statystycznie zmniejsza **ryzyko rozwoju ciężkiej neutropenii w III cyklu chemioterapii** ( $p < 0,001$ ), a także skraca **średni czas trwania neutropenii w czasie trwania II** (MD = -0,4 [95% CI: -0,64; -0,17],  $p = 0,001$ ), **III** (MD = -0,6 [95% CI: -0,91; -0,36],  $p < 0,001$ ) i **IV cyklu chemioterapii** (MD = -0,4 [95% CI: -0,71; -0,07],  $p = 0,019$ ).

Metaanalizy wyników badań przedstawionych w zależności od rodzaju nowotworu wykazały brak istotnie statystycznie różnic między stosowaniem pegfilgrastymu a filgrastymu:

- w populacji pacjentek z rakiem piersi w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii (RR = 1,00 [95% CI: 0,91; 1,09],  $p = 0,92$ ), czasu trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii (WMD = -0,03 [95% CI: -0,26; 0,21],  $p = 0,82$ ) oraz ryzyka wystąpienia GN w I cyklu chemioterapii (RR = 0,65 [95% CI: 0,38; 1,12],  $p = 0,12$ ), choć obserwowano trend na korzyść stosowania pegfilgrastymu;
- w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub ziarnicą złośliwą w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii (WMD = 0,61 [95% CI: -0,11; 1,33],  $p = 0,10$ ) i ryzyka wystąpienia GN (RR = 0,90 [95% CI: 0,35; 2,33],  $p = 0,83$ ) (zagregowano dane w pierwszych 2 cyklach chemioterapii (I-II) oraz dla całego okresu leczenia cytostatycznego).

Natomiast metaanaliza przeprowadzona w populacji pacjentek z rakiem piersi dla wszystkich cykli chemioterapii wykazała **istotną statystycznie różnicę**, co do **ryzyka wystąpienia GN** na korzyść pegfilgrastymu w odniesieniu do podawania filgrastymu (RR = 0,56 [95% CI: 0,35; 0,89],  $p = 0,015$ ). Podobny wynik uzyskano w metaanalizach przeprowadzonych w opracowaniach wtórnych Lyman 2004 i Siena 2003.

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

## PEGFILGRASTYM VS LENOGRASYM

Poniżej zestawiono wyniki jedynie dla pierwszorzędowych punktów końcowych 1 badania (Vogel 2005) porównującego efekty kliniczne pegfilgrastymu z placebo oraz 4 badań (Gisselbrecht 1997, Bui 1995, Chevalier 1995, Gebbia 1993) dla porównania lenograstymu z placebo w analizowanym wskazaniu.

Tab. 10. Zestawienie wyników dla (wspólnych) punktów końcowych w badaniach klinicznych porównujących pegfilgrastym z placebo oraz lenograstym z placebo (wg tab. 37 z AEK podmiotu odpowiedzialnego)

Oceniany punkt końcowy	Wyniki z poszczególnych badań									
	Vogel 2005		Gisselbrecht 1997		Bui 1995		Chevalier 1995		Gebbia 1993	
	PEGF (n=463)	PLC (n=465)	LEN (n=82)*	PLC (n=80)	LEN (n=22)	PLC (n=26)	LEN (n=61)	PLC (n=59)	LEN (n=bd)	PLC (n=bd)
Częstość występowania gorączki neutropenicznej	1%	17%	64% <sup>3</sup>	77,5% <sup>3</sup>	23% (Icykl)	58% (Icykl)	59%	71,2%	18% <sup>4</sup>	24% <sup>4</sup>
	p < 0,001		bd		p = 0,02		bd		bd	

<sup>3</sup> Informacje z badania Gisselbrecht 1997 (por. Kuderer 2007) dotyczące występowania gorączki podczas neutropenii; w AEK podano dane dotyczące całkowitej liczby wystąpień gorączki podczas cykli prowadzonej chemioterapii: LEN-81,5%, PLC-82,5% (założenie nie zgodne z przedstawionymi wynikami dla pozostałych badań i definicją GN).

<sup>4</sup> Brak informacji w dostępnym abstrakcie Gebbia 1993; do Kuderer 2007 włączono następujące wyniki odnoszące się do GN z badania Gebbia 1993: LEN-11,6% i 32,6%-PLC, w związku z brakiem pełnego tekstu oryginalnego badania w powyższym zestawieniu pozostawiono dane liczbowe przedstawione w AEK.

Czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu	-	-	1 <sup>5</sup> dni (M)	4 <sup>5</sup> dni (M)	0 dni (M)	5 dni (M)	2 dni (M)	6 <sup>6</sup> dni (M)	4,8 dnia (średnia)	8,2 dnia (średnia)
		-	-	p < 0,001		p<0,001		p<0,001		p < 0,05

PEGF – pegfilgrastym, LEN – lenograstym, PLC – placebo, \* - czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu oceniany był u 80 pacjentów, M – mediana, bd – brak danych.

W badaniu Vogel 2005 oceniono skuteczność kliniczną pegfilgrastymu w porównaniu z placebo w odniesieniu do profilaktyki wystąpienia GN jako następstwa chemioterapii docetakselem w czasie leczenia nowotworu piersi. Wykazano, że ryzyko wystąpienia GN w czasie wszystkich cykli (I-IV) było istotnie statystycznie niższe w grupie otrzymującej pegfilgrastym w porównaniu z grupą placebo (1% vs 17%; p <0,001). W niniejszym badaniu nie oceniano czasu trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu.

W powyższych 4 publikacjach (Gisselbrecht 1997, Bui 1995, Chevalier 1995, Gebbia 1993) zastosowanie lenograstimu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia GN oraz istotnym skróceniem czasu trwania ciężkiej neutropenii (ANC <0,5x10<sup>9</sup>/l) w I cyklu chemioterapii w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

Dodatkowo w 2 badaniach podano informację o odsetku chorych hospitalizowanych z powodu gorączki neutropenicznej, który w badaniu Vogel 2005 wynosił dla grupy pegfilgrastymu 1% vs 14% w grupie placebo, a w badaniu Bui 1995 stanowił 18% w grupie lenograstymu vs z 35% w grupie placebo.

**W związku z obserwowanymi różnicami pomiędzy metodami wykonania badań** (różnorodne populacje pacjentów, schematy chemioterapii związane z mniejszym lub większym ryzykiem wystąpienia neutropenii lub/i GN, oceniano różne punkty końcowe) **oraz efektami zastosowania pegfilgrastymu oraz lenograstimu w porównaniu z placebo w referencyjnych badaniach klinicznych** (przedstawiono różne ryzyka podstawowe dla odsetka chorych hospitalizowanych z powodu GN, u którego stosowano placebo 14%-Vogel 2005 i 35%-Bui 1995), **nie można wnioskować o wyższości któregośkolwiek z analizowanych preparatów G-CSF.**

#### Pegfilgrastym vs placebo

Ponadto w AEK opisano osobno wyniki ocenione w badaniu Vogel 2005, w którym wykazano, że stosowanie pegfilgrastymu w porównaniu z placebo oprócz ww. **istotnie statystycznie zmniejszenia występowania GN w czasie wszystkich cykli – łącznie** (RR=0,08 [95% CI: 0,03; 0,17], p<0,001) oraz **ryzyka hospitalizacji z powodu wystąpienia GN** (RR=0,09 [95% CI: 0,04; 0,21], p<0,001), **zmniejsza również konieczności zastosowania dożylnych leków przeciwniektoryjnych z powodu wystąpienia GN** (RR=0,15 [95% CI: 0,07; 0,31], p<0,001). W grupie stosującej pegfilgrastym nie zareportowano żadnego przypadku zgonu z powodu infekcji, a w grupie placebo zanotowano ich 2 przypadki. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem ryzyka zgonu z powodu infekcji (RR=0,15 [95% CI: 0,01;4,10], p=NS<sup>7</sup>). Natomiast raportowano znamiennej różnicę pomiędzy grupami na korzyść pegfilgrastymu w odniesieniu do śmiertelności wczesnej z jakichkolwiek przyczyn (RR=0,36 [95% CI:0,13;0,99], p=0,047).

W AEK na podstawie abstraktu konferencyjnego opisano dodatkowo badanie II fazy Hecht 2009 (PEGF vs PLC), którego wyniki przedstawiono już w oparciu o pełną publikację w pkt. 5.1.3.1.2. niniejszego raportu.

#### Badania o niższej wiarygodności

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Almenar 2009 wykazano, że podawanie pegfilgrastymu w porównaniu do filgrastymu/lenograstymu, pacjentom z nowotworami niewywodzącymi się ze szpiku

<sup>5</sup> Informacje z badania Gisselbrecht 1997 dla czasu trwania ciężkiej neutropenii - ANC <0,5x10<sup>9</sup>/l; w AEK podano dane liczbowe (mediana odpowiednio 2 i 6 dni) dla czasu trwania ciężkiej neutropenii - ANC <1x10<sup>9</sup>/l, pomimo że wyniki z pozostałych badań odnoszą się do czasu trwania ciężkiej neutropenii - ANC <0,5x10<sup>9</sup>/l

<sup>6</sup> Informacja z badania Chevalier 1995; w AEK podano, że mediana dla placebo wynosi 5 dni.

<sup>7</sup> Wyliczenia własne w programie RevMan wyniosły RR=0,20 [95% CI: 0,01; 4,14], p=0,30, natomiast informacje z AEK opisujące opracowanie Kuderer 2007, zgodne z samą publikacją RR=0,201 [95% CI: 0,010; 4,172], p=0,300, w badaniu Vogel 2005 nie obliczono tego wyniku, podano tylko liczbę pacjentów z zaobserwowanym wydarzeniem.

kostnego i poddanych chemioterapii mielosupresyjnej, wiąże się z istotną statystycznie redukcją **ryzyka rozwoju GN** (RR=0,44 [95% CI: 0,21; 0,88],  $p < 0,05$ ) oraz **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 konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu GN (RR=0,47 [95% CI: 0,21; 1,01],  $p > 0,05$ ) oraz konieczności zastosowania dożylniej antybiotykoterapii w wyniku GN (RR=0,47 [95% CI: 0,20; 1,07],  $p > 0,05$ ). Było to pierwsze badanie, odnoszące się do powszechnej praktyki klinicznej, w którym stwierdzono, że pegfilgrastym podawany w pojedynczej dawce na jeden cykl może być bardziej skuteczny niż wielokrotne podawanie filgrastymu lub lenograstimu.

Wyniki jednośrodkowego badania retrospektywnego Schippinger 2006 przeprowadzone w populacji chorych z rakiem piersi poddanych chemioterapii neoadjuwantowej, pomimo braku statystycznie istotnych różnic między grupami wskazywały na silny trend na korzyść podawania pegfilgrastymu w porównaniu z filgrastymem lub lenograstimem w odniesieniu do ryzyka rozwoju GN i wynikających z tego powodu zmian reżimu zaplanowanej chemioterapii.

W obserwacyjnym badaniu Morrison 2007 wystąpienie GN raportowano u 94 spośród 1451 pacjentów (6,5%), którzy otrzymywali filgrastym w porównaniu do 67 spośród 1412 chorych (4,7%) w kohorcie otrzymującej pegfilgrastym. Szansa rozwoju GN wynosiła 1,41 (95% CI: 1,02; 1,96,  $p = 0,040$ ) porównując kohorty pacjentów otrzymujące filgrastym lub pegfilgrastym<sup>8</sup>.

Wyniki z badania Weycker 2008 (abstrakt) zaprezentowano już w oparciu o pełną publikację w pkt. 5.1.3.1.2. niniejszego raportu.

#### Opracowania wtórne

W metaanalizie Pinto 2007 (5 RCT: Holmes (1) 2002, Holmes (2) 2002, Green 2003, Vose 2003, Grigg 2003) wykazano, że pegfilgrastym w porównaniu do filgrastymu w znamienny sposób wpływa na **redukcję ryzyka rozwoju GN ocenianej w czasie wszystkich cykli chemioterapii łącznie** (RR=0,64 [95% CI: 0,43; 0,965],  $p = 0,033$ ). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania GN w czasie I cyklu chemioterapii, analizy ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w poszczególnych cyklach chemioterapii (I-IV) oraz czasu potrzebnego do wzrostu  $ANC \geq 2,0 \times 10^9/l$  po osiągnięciu nadiru.

W metaanalizie Lyman 2004 (m.in.: Holmes (1) 2002, Holmes (2) 2002, Green 2003, Vose 2003) nie stwierdzono znamienności dla ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących pegfilgrastym w porównaniu do otrzymujących filgrastym (RR=0,664 [95% CI: 0,44; 1,0],  $p = 0,0536$ ). Natomiast analizując wyniki 2 badań klinicznych z populacją chorych na raka piersi o dużej liczebności (Holmes (2) 2002, Green 2003) wykazano istotną **redukcję ryzyka rozwoju GN** w przypadku podawania pegfilgrastymu w odniesieniu do filgrastymu (RR = 0,56; 95% CI: 0,35; 0,90;  $p < 0,016$ ).

Metaanaliza Siena 2003 (Holmes (2) 2002, Green 2003) również wskazała na statystycznie istotną **różnicę** między grupami na korzyść stosowania pegfilgrastymu w porównaniu z filgrastymem w odniesieniu do **ryzyka wystąpienia GN** w czasie całego okresu leczenia cytotoksycznego (RR=0,56 [95% CI: 0,35; 0,89],  $p < 0,05$ ). Różnica ta pozostawała znamienna także w przypadku analizy grup chorych ze względu na czynniki ryzyka wystąpienia GN, tj.: zły stan sprawności ogólnej wg ECOG, starszy wiek, zaawansowany stopień choroby nowotworowej, wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia. W badaniu nie wykazano znamiennych różnic pomiędzy pegfilgrastymem a filgrastymem w odniesieniu do hospitalizacji z powodu wystąpienia GN oraz konieczności zastosowania dożylniej antybiotykoterapii.

W opracowaniu wtórnym von Minckwitz 2009 (RCT z populacją z rakiem piersi, chemioterapia oparta na docetakselu) wykazano, że **ryzyko wystąpienia GN** (OR=0,124 [95% CI: 0,08; 0,194],  $p < 0,0001$ ), **ryzyko redukcji stosowanych dawek leków cytostatycznych o  $\geq 15\%$**  (OR=0,578 [95% CI: 0,405; 0,827],  $p = 0,0027$ ), a także **ryzyko hospitalizacji** (OR=0,205 [95% CI: 0,124; 0,338],  $p < 0,0001$ ) było znamienne

<sup>8</sup> Szansa wystąpienia rozwoju gorączki neutropenicznej w grupie leczenia pegfilgrastymem stanowi 72% tej szansy w grupie leczenia filgrastymem (OR=0,72 (95% CI: 0,52; 0,99),  $p = 0,04$  – wyliczenia własne w RevMan).

niższe w kohorcie pacjentów, którzy otrzymywali pegfilgrastym w porównaniu ze stosowaniem filgrastymu lub lenograstimu lub brakiem jakiegokolwiek profilaktyki w czasie chemioterapii.

W metaanalizie Kuderer 2007, oceniano m.in. skuteczność podawania preparatów G-CSF (lenograstim, filgrastym lub pegfilgrastym) w porównaniu do placebo lub braku profilaktyki neutropenicznej, u dorosłych pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi chłoniakami. Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie porównujące pegfilgrastym z placebo – Vogel 2005, którego wyniki zaprezentowano powyżej.

Źródło: AW-2

#### 5.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

W badaniu Hecht 2010 (II faza) [patrz pkt. 5.1.3.1.1.] obejmującym pacjentów z rakiem jelita grubego wykazano istotną statystycznie redukcję częstości występowania neutropenii 3-4 stopnia podczas pierwszych 4 cykli uwzględniających wszystkie schematy chemioterapii – FOLFOX4, FOLFIRI, FOIL (OR=0,19 [95% CI: 0,10;0,37],  $p<0,0001$ ). W porównaniu do placebo, pegfilgrastym zmniejszał częstość występowania GN w czasie 4 cykli chemioterapii (OR=0,27 [95% CI:0,07;1,00],  $p=0,04^9$  – wynik na granicy istotności statystycznej). Dla 4 cykli uwzględniających wszystkie schematy chemioterapii wykazano istotnie statystyczną redukcję częstości występowania opóźnień w podawaniu dawek chemioterapii z jakiegokolwiek powodu ( $p=0,003$ ) oraz opóźnień podawanych dawek ( $p<0,001$ ) i zmniejszania dawek ( $p=0,02$ ), jak również opóźnień lub zmniejszania dawek z powodu neutropenii ( $p<0,001$ ) w grupie pegfilgrastymu vs placebo. Badanie nie było wiarygodne, jeżeli chodzi o wskazanie różnic pomiędzy pegfilgrastymem i placebo odnośnie czasu przeżycia całkowitego (PEGF: mediana=nie obliczono [95% CI: 19,0;nie obliczono], PLC: mediana=25,6 miesiące [95% CI: 19,5;nie obliczono],  $p_{\log\text{-rank}}=0,4539$ ) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PEGF: mediana=10,4 miesiące [95% CI:8,5-12,7], PLC: mediana=10,6 miesiące [95% CI:8,8;12,7],  $p_{\log\text{-rank}}=0,8667$ ).

Źródło:AW-38

W publikacji Weycker 2009 [patrz pkt. 5.1.3.1.1.] opisującej długoterminowe badanie obserwacyjne pacjenci, którzy otrzymywali profilaktykę filgrastymem mieli wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu komplikacji neutropenicznych w porównaniu z tymi otrzymującymi pegfilgrastym podczas chemioterapii stosowanej w nowotworach w praktyce klinicznej. Biorąc pod uwagę „dopasowanie” pod względem pacjentów, nowotworów i charakterystyk chemioterapii ryzyko hospitalizacji było 31% lub 36% niższe w grupie stosującej pegfilgrastym vs filgrastymem, w zależności od odpowiednio uwzględnionych szerokich (hospitalizacja z powodu neutropenii, gorączki i infekcji) lub wąskich kryteriów (hospitalizacja z powodu zdiagnozowanej neutropenii).

Źródło:AW-39

Wyniki badania Sierra 2008 (II fazy) sugerują (potencjalny błąd włączenia) brak różnic w skuteczności pegfilgrastymu w porównaniu z filgrastymem w skróceniu czasu trwania ciężkiej neutropenii u pacjentów otrzymujących chemioterapię (indukcję i konsolidację) z AML de novo z niskim lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Badanie wyłączone z AEK z powodu nieodpowiedniej populacji – chorzy z AML, jednak w ChPL nie ma kategorycznego przeciwwskazania do stosowania produktu Neulasta w AML de novo [patrz pkt. 2.3.1.].

Źródło:AW-40

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

<sup>9</sup> Wyliczenia własne w programie RevMan; RR=0,21 (95% CI:0,05;0,97),  $p=0,05$ .

Źródło:AW-41

Odnaleziono także badania: Dragnev 2010, Skarlos 2009, Milano-Bausset 2009 (populacja pediatryczna), które z powodu ograniczeń metodologicznych nie przedstawiono w niniejszym raporcie.

### 5.1.3.2. Bezpieczeństwo

#### 5.1.3.2.1. Informacje z raportu

Na podstawie analizy wyników RCT prowadzonych w grupach pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących preparaty G-CSF w czasie chemioterapii cytotoksycznej stwierdzono, że zdecydowana większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była następstwem choroby nowotworowej lub zastosowanej chemioterapii. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych określonych jako bezpośrednio związane z zastosowaniem G-CSF należały **bóle kostne (lub kostno-mięśniowe)**. W referencyjnych badaniach częstość występowania bólu kości była podobna pomiędzy grupami otrzymującymi pegfilgrastym oraz filgrastym. U większości pacjentów raportowano bóle kości o łagodnym oraz umiarkowanym nasileniu. Przypadki bólów kostnych o dużym nasileniu były sporadyczne. W badaniach tych odnotowano podobną częstość stosowania nienarkotycznych i narkotycznych analgetyków.

Tab. 11. Wyniki dla punktów końcowych, tj.: ryzyka wystąpienia bólów kostnych oraz wycofania pacjentów z dalszego badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w badaniach porównujących pegfilgrastym z filgrastymem – populacja dorosłych pacjentów [wg tab. 48-59 z AEK podmiotu odpowiedzialnego].

RCT	Ocenione punkty końcowe							
	Bóle kostne				Wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych			
	n/N (%)		RR (95% CI)	P	n/N (%)		RR (95% CI)	P
	PEGF	FIL			PEGF	FIL		
<b>Holmes (1) 2002 (rak piersi)</b>	44/125 (35*)	9/25 (36)	0,98 (0,59;1,81)	p>0,05	7/125 (5,6)	1/25 (4,0)	1,40 (0,25;8,63)	p>0,05
<b>Holmes (2) 2002 (rak piersi)</b>	38/150 (25)	39/151 (26)	0,98 (0,67;1,44)	p>0,05	6/150 (4)	4/151 (3)	1,51 (0,47;4,90)	p>0,05
<b>Green 2003 (rak piersi)</b>	29/79 (37)	32/76 (42)	0,87 (0,59; 1,29)	p>0,05	2/79 (2,5)	4/76 (5,3)	0,48 (0,10;2,18)	p>0,05
<b>Vose 2003 (ziarnica złośliwa/chłoniak niezziarniczny)</b>	11/29 (38)	9/31 (29)	1,31 (0,64; 2,68)	p>0,05	b.d.	b.d.	-	-
<b>Grigg 2003 (chłoniak niezziarniczny)</b>	8/27 (30)	11/22 (50)	0,59 (0,29; 1,19)	p>0,05	4/27 (14,8)	4/22 (18,2)	0,81 (0,25;2,72)	p>0,05

\* - całkowity odsetek występowania bólów kostnych w grupie pegfilgrastymu, bd – brak danych.

Wyniki ww. badań, obejmujących populację dorosłych pacjentów, jak i dodatkowo przeprowadzone metaanalizy ich wyników nie wykazały istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu a filgrastymu odnośnie:

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

Ponadto nie wykazano znamienych różnic pomiędzy niniejszymi grupami odnośnie wystąpienia poważnych działań niepożądanych (Holmes (2) 2002; Green 2003; p>0,05) oraz jakichkolwiek działań niepożądanych (Green 2003; Grigg 2003; p>0,05). Inne działania niepożądane rozważane przez badaczy jako prawdopodobnie związane z pegfilgrastymem to: niedotlenienie i ból w klatce piersiowej występujące u 1



pacjenta (Green 2003) oraz ból pachwinowy zgłoszony przez 1 pacjenta (przyczyna wycofania z badania Grigg 2003).

W badaniu Fox 2009, obejmującym populację pediatryczną, zaobserwowano działania niepożądane związanymi ze stosowaniem G-CSF (I-IV cykl), tj.: ból kostny (w stopniu  $\leq 2$  wg NCI-CTC) oraz **zapalenie błon śluzowych** (w stopniu  $\geq 2$  wg NCI-CTC). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu a filgrastymu odnośnie ryzyka występowania niniejszych działań niepożądanych (odpowiednio RR=1 [0,26;3,88],  $p>0,05$ ; RR=0,57 [0,20;1,51],  $p>0,05$ ). W okresie 12 miesięcy po zakończeniu badania u 1 pacjenta z grupy leczonej pegfilgrastymem stwierdzono rozwój ostrej białaczki. W badaniu Wendelin 2005 zanotowano jedynie 1 przypadek bólu kostnego związanego ze stosowaniem pegfilgrastymu po 1 cyklu chemioterapii<sup>10</sup>.

W badaniu Vogel 2005 porównującym pegfilgrastym z placebo wykazano, że większość działań niepożądanych było związanych z chorobą lub stosowaną chemioterapią. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu a placebo odnośnie wycofania pacjentów z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych, a także bólów kostnych. W przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami (RR=0,36 [95% 0,13;0,95],  $p<0,05$ ), jednak stwierdzono, że zgony były związane z chorobą nowotworową i komplikacjami terapii w postaci infekcji, a nie zastosowaną interwencją. Większość obserwowanych bólów kostnych ustępowała po zastosowaniu analgetyków nienarkotycznych, jednak u 6% chorych zarówno leczonych pegfilgrastymem, jak i otrzymujących placebo zastosowano opioidowe leki przeciwbólowe.

Dodatkowo w AEK opisano badanie II fazy Hecht 2009 (abstrakt konferencyjny), którego wyniki przedstawiono już w oparciu o pełną publikację w pkt. 5.1.3.2.2. niniejszego raportu.

W obserwacyjnym badaniu o niższej wiarygodności Almenar 2009 nie wykazano znamienych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu a filgrastymu lub lenograstymu w odniesieniu zarówno do bólów kostnych, jak i jakichkolwiek działań niepożądanych z wyjątkiem bólów kostnych.

W AEK poinformowano także, że pojawiły się przypuszczenia, iż stosowanie leukocytarnych czynników wzrostu u pacjentów z anemią plastyzną może powodować wzrost ryzyka wystąpienia mielodysplazji i AML.

Ponadto podano informację, że na stronie FDA widnieje ostrzeżenie o reakcjach alergicznych zaobserwowanych w badaniach postmarketingowych po podaniu produktu leczniczego Neulasta®, które objawiały się jako anafilaksja, obrzęki naczynioruchowy lub pokrzywka

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm117757.htm>

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Po podaniu produktu leczniczego Neulasta® raportowano reakcje uczuleniowe, w tym wstrząs anafilaktyczny, wysypkę na skórze, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność, spadek ciśnienia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, rumień i uderzenia gorąca występujące w początkowej lub późniejszej fazie leczenia. W kilku przypadkach objawy wracały po wznowieniu leczenia, sugerując tym samym istnienie związku przyczynowego.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową odnotowano pojedyncze przypadki przełomu choroby.

Zaobserwowano, że ciężkie zdarzenia niepożądane u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat występowały z większą częstotliwością (92%) niż u dorosłych i niż u dzieci starszych w wieku 6-11 i 12-21 lat, u których częstotliwość ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 80% i 67%. Najczęściej występującą reakcją niepożądaną na badany produkt był ból kości.

<sup>10</sup> Informacja z badania Wendelin 2005, w AEK podano, że bóle kostne „wystąpiły łącznie u 2 pacjentów, po jednym z każdej porównywanych grup.”

Tab. 12. Działania niepożądane z ChPL zaraportowane po podaniu pegfilgrastymu oraz po podaniu pegfilgrastymu po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej.

<b>Występowanie działań niepożądanych</b>			
<b>bardzo często (≥ 1/10)</b>	<b>często (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>rzadko (≥ 1/10 000 do &lt; 1/1 000)</b>	<b>bardzo rzadko (&lt; 1/10 000)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ból kości (przemijający, nasilenie łagodne-umiarkowane, u większości pacjentów ustępujące po podaniu standardowych leków przeciwbólowych).</li> </ul> <p><u>Po podawaniu PEGF po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lekkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (przemijające, bez objawów klinicznych).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>powiększenie śledziony (zwykle bezobjawowe);</li> <li>ból, ból w miejscu wstrzyknięcia;</li> <li>ból w klatce piersiowej (niekardiologiczny);</li> <li>ból głowy;</li> <li>ból stawów;</li> <li>ból mięśni, bóle pleców, kończyn, mięśniowo-szkieletowe i szyi.</li> </ul> <p><u>Po podawaniu PEGF po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lekkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfatazy zasadowej (przemijające, bez objawów klinicznych).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy w obrębie płuc: śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, nacieki zapalne i zwłóknienia w płucach (niektóre z nich prowadziły do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej typu dorosłych-ARDS, które mogą mieć przebieg śmiertelny);</li> <li>trombocytopenia, leukocytoza;</li> <li>zespół Sweeta (w niektórych przypadkach na jego wystąpienie mogło mieć wpływ współistnienie chorób rozrostowych układu krwiotwórczego).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pęknięcie śledziony (w tym kilka śmiertelnych przypadków);</li> <li>zapalenie naczyń skóry.</li> </ul> <p><u>Po podawaniu PEGF po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększenie wartości wyników prób wątrobowych: aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) - (przemijająco).</li> </ul>

Czynnik wzrostu granulocytów może stymulować wzrost komórek szpiku *in vitro*; podobny efekt *in vitro* może wystąpić dla niektórych komórek nie pochodzących ze szpiku.

Źródło: AW-5

#### 5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

W badaniu Hecht 2010 [patrz pkt. 5.1.3.2.1.] częstość występowania wszystkich oraz poważnych działań niepożądanych była podobna między grupą otrzymującą pegfilgrastym a placebo. Częstość występowania bólu kości była wyższa w grupie pegfilgrastymu (10%) vs placebo (1%). W grupie pegfilgrastymu rozważano powiązanie bólu kości z podawanym lekiem u 10 pacjentów oraz z wystąpieniem leukocytozy u 5 pacjentów, nie rozważano niniejszych powiązań z działaniem placebo.

Źródło:AW-38

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

Źródło:AW-41

W bazie Lareb (Holenderskiego Centrum Nadzorującego Bezpieczeństwo Farmakoterapii) zgłoszono 5 przypadków bólów kości, 3 przypadki gorączki, 2 przypadki: wymiotów, omdleń, duszności, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, świądu, a także 1 przypadek: neutropenii, migotania przedsionków, nieokreślonego przykrego uczucia bólu w klatce piersiowej, śmierci, nieefektywności leku, zapalenia, choroby grypopodobnej, złego samopoczucia, obrzęku obwodowego, wyczerpania, wstrząsu anafilaktycznego, kandydozy jamy ustnej, wzrostu ilości neutrofilii, spadku ciśnienia krwi, udaru naczyniowego mózgu, hipokinezji, zapalenia kłębuszków nerkowych, śródmiąższowej choroby płuc, kichania, rumienia, wysypki, wysypki rumieniowatej, spuchnięcia twarzy, zapaści naczyniowej lub sercowej, niedociśnienia.

Źródło: <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekresultaten.asp>

Produkt leczniczy Neulasta® znajduje się pod intensywnym nadzorem MHRA, który polega na raportowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogłyby być związane z niniejszym produktem.

Źródło: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2023290.pdf>

W 2007 r. we Włoszech poinformowano, iż G-CSF, w tym pegfilgrastym, mogą powodować działania mięśniowo-szkieletowe. Przejściowe bóle kości i bóle mięśniowo-szkieletowe są najpowszechniejszymi działaniami niepożądanymi G-CSF opisanymi m.in. w ChPL. Utrata tkanki kostnej, charakteryzująca osteopenię/osteoporozę, może być obserwowana u pacjentów długo leczonych G-CSF z silną, wrodzoną neutropenią. Związek pomiędzy utratą tkanki kostnej a G-CSF nie jest dobrze poznany, ale ustalenie, że G-CSF powodują mobilizację prekursorów osteoblastów w zdrowych ochotnikach podtrzymuje prawdopodobną rolę tych leków w zmianach kostnych.

Źródło: <http://www.bentham.org/cds/samples/cds2-1/0008CDS.pdf>

Odnaleziono opisy przypadków zaobserwowanych po podaniu pegfilgrastymu, np.: wystąpienie zespołu Sweeta, wysypki na twarzy, pęknięcia śledziony, które przedstawiono powyżej w ChPL. Zanotowano także przypadek wystąpienia hiperleukocytozy po podaniu pegfilgrastymu w dawce 200 µg/kg.

Źródło: [http://www.termedia.pl/Czasopismo/Postepy\\_Dermatologii\\_i\\_nbsp\\_Alergologii-7/Artykul-10750](http://www.termedia.pl/Czasopismo/Postepy_Dermatologii_i_nbsp_Alergologii-7/Artykul-10750)  
<http://jco.ascopubs.org/content/23/33/8533.full>, <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15569520903178208>  
<http://www.theannals.com/cgi/content/abstract/41/9/1524>

## 5.2. Analiza ekonomiczna

### 5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny jest ocena zasadności ekonomicznej z **perspektywy płatnika** za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent) dla stosowania produktu Neulasta® (pegfilgrastym) w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania filgrastymu (Neupogen®) i lenograstimu (Granocyte 34®).

Tab. 13. Metodologia analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna
██████████	Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania produktu Neulasta® (pegfilgrastym) w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania filgrastymu (Neupogen®) i lenograstimu (Granocyte 34®)	Przegląd systematyczny medycznych baz danych przygotowany przez ██████████	Okres życia pacjenta z analizowanej populacji (od rozpoczęcia pierwszego cyklu chemioterapii)	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent)	Analiza typu koszt-żyteczność

Analizę farmakoekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez ██████████. Wykonano **analizę kosztów-żyteczności**. W ramach niniejszej analizy rozpatrywano wykorzystanie produktu Neulasta® w

zakresie profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej. Ze względu na ograniczone dane nie uwzględniono w niej wskazania terapeutycznego.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki porównania skuteczności klinicznej pegfilgrastymu z filgrastymem, filgrastymu z placebo i lenograstymu z placebo (zgodnie z badaniami klinicznymi: FIL i LEN podawany przez ██████████ – zachowanie korelacji efektu klinicznego z kosztem), a w analizie wrażliwości ponadto – pegfilgrastymu z placebo (praktyka kliniczna zidentyfikowana w ramach badania kwestionariuszowego: FIL i LEN podawany przez ██████████).

**Populację** stanowili pacjenci poddawani chemioterapii mielosupresyjnej w przebiegu chorób nowotworowych, u których zastosowano prewencję GN oraz leczenie neutropenii, zgodnie ze zleceniem MZ (nie uwzględniono pacjentów po leczeniu mioablacyjnym i autologicznym przeszczepie komórek progenitorowych izolowanych z krwi obwodowej) oraz ChPL (nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem CML i MDS). Rozpatrywano dwie subpopulacje pacjentów z nowotworem piersi oraz chłoniakiem niezłośliwym.

W niniejszej analizie wzięto pod uwagę **efekty zdrowotne**, tj.:

- wystąpienie GN w trakcie przeprowadzania chemioterapii nowotworów,
- wystąpienie i okres trwania ciężkiej neutropenii w trakcie przeprowadzania chemioterapii nowotworów (punkt końcowy ściśle związany z wystąpieniem GN, która jest skorelowana z obecnością i okresem trwania ciężkiej neutropenii),
- wystąpienie zgonu z powodu GN i zgonu ze wszystkich przyczyn.

Nie wzięto pod uwagę działań niepożądanych stosowania produktu Neulasta® ze względu na brak istotnych różnic w częstości ich występowania między porównywanymi schematami profilaktycznymi i/albo brak generowania kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

**Horyzont czasowy** ustalono na poziomie okresu życia pacjenta z analizowanej populacji (od rozpoczęcia pierwszego cyklu chemioterapii). Uwzględniono taki sam horyzont czasowy dla efektów zdrowotnych i kosztów różniących porównywane schematy profilaktyczne.

Nie dyskontowano kosztów, ponieważ okres ich generowania nie przekracza jednego roku. Uwzględniono tylko **koszty bezpośrednie medyczne**, które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących (zależnych od wyboru określonej opcji profilaktycznej), istotnych z perspektywy płatnika publicznego czy pacjenta. Do kosztów różniących należały:

- z perspektywy NFZ:
  - kwoty finansowania profilaktyki GN,
  - kwoty finansowania substancji czynnych wykorzystywanych w chemioterapii nowotworu,
  - kwoty finansowania świadczeń pobytowych (w celu podania analizowanych G-CSF),
  - finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych oraz finansowanie świadczeń szpitalnych,
  - współfinansowanie farmakoterapii.
- z perspektywy pacjenta:
  - kwoty współpłacenia za produkty lecznicze związane z profilaktyką GN.

Nie uwzględniono kategorii kosztów bezpośrednich niemedyce – uznano je za koszty wspólne dla stosowania porównywanych technologii oraz kategorii kosztów pośrednich – stwierdzono, że ani przedmiotowa technologia, ani analizowane schorzenie nie dotyczy innych członków społeczeństwa (rodziny czy opiekunów). Z uwagi na wysoką różnorodność analizowanej populacji i wynikającą z niej trudność w identyfikacji zasobów zużytych przy długoterminowej opiece nad pacjentami pominięto także koszty związane z opieką nad pacjentem z nowotworem po zakończeniu cykli chemioterapii w ramach, których podawane są analizowane schematy profilaktyczne.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane z badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród 13 ekspertów klinicznych (7 ośrodków medycznych z ██████████).

**Ustalone dawkowanie** ocenianych produktów **na poziomie całych jednostek (ampulek lub fiolek) uwzględniało utylizację resztek niewykorzystanego produktu**, co odpowiada warunkom praktyki klinicznej. Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że część pacjentów stosuje 2 fiołki Granocyte® w trakcie jednego podania ustalono, że odsetek tych pacjentów będzie taki sam, jak odsetek pacjentów stosujących Neupogen® 48 mln. jedn. w ampule, czyli ██████████.

W ramach analizy przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów porównywanych strategii profilaktycznych z wykorzystaniem **symulacji dyskretnych zdarzeń (DES)**, bez ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji (skuteczność kliniczna zastosowania ocenianych schematów profilaktycznych manifestuje się wyłącznie w cyklach chemioterapii, podczas których stosowane są analizowane produkty). Modelowano efektywność praktyczną pegfilgrastymu w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do komparatora na drodze ekstrapolacji wyników badań klinicznych. Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA w Krakowie. Modelowanie oparto na obserwacji poszczególnych osób należących do populacji pacjentów z nowotworem poddawanych chemioterapii (pojedynczo 200 osób; symulacja pierwszego rzędu). Obserwację 200 pacjentów powtórzono 1000 razy, za każdym razem zmieniając wartość wszystkich uwzględnionych w analizie parametrów niepewnych (symulacja drugiego rzędu). W analizie podstawowej rozpatrywano wykorzystanie ocenianej interwencji wśród wszystkich pacjentów – niezależnie od rozpoznania klinicznego oraz schematu chemioterapii. W jej ramach przeprowadzono modelowanie probabilistyczne uwzględniające zakres niepewności wszystkich parametrów. Na uwagę zasługuje, że nie jest możliwe przeprowadzenie deterministycznej wersji DES.

W ramach **analizy wrażliwości** oceniono wyłącznie wpływ zmiany wartości parametrów, które w ramach analizy podstawowej uznane były za stałe (tj.: wartości stóp dyskontowych, okres podawania FIL i LEN w warunkach praktyki klinicznej, źródła informacji klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej interwencji, czy też FIL, a także nieuwzględnienie wpływu porównywanych interwencji na ryzyko wystąpienia ciężkiej neutropenii bez gorączki).

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

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

- analizy przekazane przez producenta oparto na założeniach dotyczących danych aktualnych na sierpień 2010 r., natomiast w **dniu 30.12.2010 r. weszły w życie nowe Rozporządzenia MZ zmieniające wykazy leków refundowanych** w obrębie kosztów dotyczących produktów leczniczych (Neupogen®, Zarzio®, Granocyte 34®), tj.: ceny detaliczne, limity refundacyjne, koszty ponoszone przez NFZ na finansowanie ww. preparatów, odpłatności pacjenta (szczególnie zwiększona w odniesieniu do filgrastymu) [patrz pkt. 6.3.1.]. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej po przeprowadzeniu symulacji przez analityka OT w modelu dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny, w którym zaktualizowano ww. zmiany w zakładce „dane sprzedażowe”.

W AE wyszczególniono następujące ograniczenia:

- produktu Zarzio® nie uwzględniono jako komparator dla ocenianej interwencji ze względu na niskie wykorzystanie analizowanej technologii medycznej w warunkach polskich (w 2009 r. sprzedano [REDAKTOWANE] opakowań wg danych IMS Health Poland; ok. [REDAKTOWANE] stosowało produkt Zarzio® – określono na podstawie danych otrzymanych z NFZ oraz wyników badania kwestionariuszowego) oraz brak wiarygodnych informacji dotyczących biopodobności z produktem Neupogen®. Nie rozpatrzono możliwości uwzględnienia ceny filgrastymu (Neupogen®, Zarzio®) ważonych odsetkiem sprzedaży.
- analizę oparto na danych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania analizowanych **G-CSF** w profilaktyce GN u pacjentów poddawanych chemioterapii nowotworów **w odniesieniu do stosowania placebo** przy założeniu, że ryzyko wystąpienia GN w grupie „placebo” jest takie same we wszystkich porównaniach (niezależnie od rodzaju G-CSF w grupie badanej).
- uwzględniono bezpośredni wpływ porównywanych interwencji na ryzyko wystąpienia ciężkiej neutropenii; założono, że udział GN we wszystkich epizodach ciężkich neutropenii jest wartością stałą i nie zależy od schematu profilaktyki G-CSF; założono również, iż skuteczność kliniczna uwzględnianych interwencji w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia GN jest podobna, jak w przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii.

- założono, że względna skuteczność analizowanych interwencji (pod postacią RR wystąpienia GN) jest taka sama w przypadku profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej. Zmianie natomiast ulega ryzyko bezwzględne wystąpienia GN.
- nie uwzględniono bezpośredniego wpływu porównywanych interwencji na czas trwania neutropenii z powodu braku w pełni wiarygodnych danych klinicznych oraz uwzględnienia pośredniego wpływu na analizowany punkt końcowy (zmniejszona częstotliwość wystąpienia GN wynika również ze skrócenia czasu neutropenii).
- okres podawania FIL i LEN w profilaktyce GN jest różny dla warunków badań klinicznych i praktyki klinicznej założono za Lyman 2009, że dla okresu podawania  $\leq 4$  dni schemat profilaktyczny nie zmniejsza częstości wystąpienia GN (RR=1,0), a dla okresu podawania  $\geq 10$  dni uwzględnia redukcję ryzyka wystąpienia GN taką, jak w warunkach klinicznych.
- w ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów poddawanych profilaktyce GN w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych. Założono, że niezależnie od schematu profilaktyki GN (pegfilgrastym, filgrastym lub lenograstim) **pacjentów będzie poddawanych profilaktyce pierwotnej lub wtórnej GN w warunkach ambulatoryjnych.** Zgodnie z opinią **pacjentów będzie poddawanych profilaktyce pierwotnej lub wtórnej GN w warunkach ambulatoryjnych.** wg której pegfilgrastym jest stosowany w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej, „ze wskazaniem na leczenie otwarte”. „W zasadzie nie ma zastosowania” w przypadku leczenia interwencyjnego (w przypadku wystąpienia neutropenii z gorączką).
- wartości dwóch parametrów, określono na podstawie wyników badania obserwacyjnego von Minckwitz 2007, czyli ryzyko względne wystąpienia pierwszego epizodu GN w cyklu 2. lub kolejnych (RR=0,25, 95% CI: 0,15-0,29) oraz ryzyko względne wystąpienia epizodu GN w cyklu 2. lub kolejnych u pacjentów z GN w wywiadzie (epizod w cyklu pierwszym) w odniesieniu do pacjentów z brakiem GN w wywiadzie (RR=7,94, zakres: 7,82-8,08).

Źródło:AW-6, AW-3

### 5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 5.2.3.1. Informacje z raportu

Poniżej przedstawiono wyniki analizy farmakoekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, którą zaktualizowano przez analityka OT zgodnie ze zmianami z Rozporządzeń MZ dotyczących wykazów leków refundowanych [patrz pkt. 5.2.2].

Tab. 14. Wyniki analizy farmakoekonomicznej po zmianach zgodnych z Rozporządzeniami MZ dotyczącymi wykazu leków refundowanych (okres podawania FIL i LEN ustalony na podstawie warunków badań klinicznych) [Źródło: AW-43].

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

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

SE – odchylenie standardowe.

Ze względu na możliwość pojawienia się dużej liczby wyników określających brak różnicy w efektach zdrowotnych zastosowanych schematów profilaktycznych i wynikających z nich braku różnicy w liczbie lat życia w pełnym zdrowiu w ramach niniejszej analizy wnioskowanie oparto wyłącznie na wartości inkrementalnego współczynnika korzyści netto. Tym samym przedstawiono wyłącznie średnią wartość ICUR bez zakresów niepewności dla tego parametru.

W wyniku zastosowania produktu Neulasta® w miejsce wskazanego komparatora obserwowano oszczędności towarzyszące uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku **profilaktyki wtórnej (dominacja)**. W przypadku profilaktyki pierwotnej ICUR dla stosowania produktu Neulasta w odniesieniu do produktu Neupogen® i Granocyte 34® wyniósł odpowiednio ██████████ PLN.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż ww. wnioski są stabilne odnośnie profilaktyki wtórnej natomiast w przypadku profilaktyki pierwotnej obserwowano ruchy w kierunku dominacji pegfilgrastymu nad produktem Neupogen®.

Tab. 15. Oceny ekonomiczne stosowania pegfilgrastymu w profilaktyce GN w odniesieniu do stosowania uwzględnionych w opracowaniu komparatorów w świetle opublikowanych analiz farmakoekonomicznych. [wg tab. 37 z AE podmiotu odpowiedzialnego].

Badanie	Technika analityczna	Analizowane interwencje	Wyniki/wnioski
Sehoul J, et al. 2010 (Niemcy)	Analiza efektywności kosztów Analiza użyteczności kosztów	PEGF FIL - 6 dni FIL - 11 dni	PEGF vs FIL 11 dni: oszczędności 2 229 €; QLYG 0,039 PEGF vs FIL 6 dni: ICER=17,165 €; ICUR=18,324 €
Liu Z, et al. 2009 (Wielka Brytania)	Analiza efektywności kosztów Analiza użyteczności kosztów	PEGF FIL - 6 dni FIL - 11 dni	PEGF vs FIL 11 dni: FIL terapią zdominowaną PEGF vs FIL 6 dni: (1) różny wpływ na ryzyko wystąpienia GN: GBP 4 200 na 1 uniknięty przypadek GN, (2) dodatkowo różny wpływ na zgony związane z GN: ICER=GBP 8 075, ICUR=GBP 8 526, (3) dodatkowo różny wpływ na modyfikację dawek chemioterapii: ICER = GBP 3 955, ICUR = GBP 4 161
Lyman GH, et al. 2009 (USA)	Analiza efektywności kosztów Analiza użyteczności kosztów	PEGF FIL - 6 dni FIL - 11 dni	PEGF vs FIL 11 dni: FIL terapią zdominowaną PEGF vs FIL 6 dni: (1) ICER=USD 12 904 na 1 uniknięty przypadek GN, (2) dodatkowo redukcja ryzyka zgonu z powodu GN: ICUR=USD 31 511 (3) dodatkowo optymalizacja dawki chemioterapii: ICUR=USD 14 415
Lyman GH, et al. 2009 (USA)	Analiza efektywności kosztów Analiza użyteczności kosztów	PEGF FIL - 6 dni	(1) ICER=USD 2 167 na 1 uniknięty przypadek GN, (2) dodatkowo redukcja ryzyka zgonu z powodu GN: ICER=USD 5 532, ICUR=USD 6 190 (3) dodatkowo optymalizacja dawki chemioterapii: ICER=USD 1 494, ICUR=USD 1 677
AWMSG 2008	Analiza efektywności	PEGF	PEGF jest opcją efektywną kosztowo przy progu

(Walia)	kosztów	FIL - 6 dni LEN - 6 dni Brak G-CSF	opłacalności GBP 20 000 oraz GBP 30 000
PBAC 2007 (Australia)	Analiza efektywności kosztów	PEGF Brak G-CSF	ICER=< USD 15 000 za uniknięty przypadek GN-PEGF efektywny kosztowo
Eldar-Lissai A, et al. 2008 (USA)	Analiza użyteczności kosztów; perspektywa społeczna	PEGF FIL 7-12 dni Brak G-CSF	PEGF zdominował terapię FIL oraz terapię bez G-CSF
Numnum TM, et al. 2007	Analiza efektywności kosztów	PEGF Brak G-CSF	(1) brak G-CSF: koszt całkowit =USD 68 mln, 2 860 hospitalizacji, (2) PEGF w trakcie każdego cyklu chemioterapii: koszt uniknięcia hospitalizacji=USD 47 343, 1 171 hospitalizacji (3) PEGF w każdym cyklu po hospitalizacji: koszt uniknięcia hospitalizacji=USD 76 288, 2 719 hospitalizacji
Danova M, et al. 2009 (Włochy)	Analiza efektywności kosztów Analiza użyteczności kosztów	PEGF FIL - 6 dni	PEGF vs FIL: ICER=409 €, ICUR = 429 €
Szucs TD, et al. 2003 (Francja, Niemcy)	Analiza minimalizacji kosztów	PEGF FIL - 11 dni	PEGF vs FIL stosowanym przez 11 dni jest o 2 742 € oraz 1 751€ tańszy odpowiednio w Niemczech oraz we Francji

PEGF – pegfilgrastym, FIL – filgrastym, LEN – lenograstym, G-CSF - ludzki czynnik wzrostu granulocytów, GN – gorączka neutropeniczna.

Źródło: AW-3, AW-43

### 5.2.3.2. Inne odnalezione informacje

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

Źródło:AW-42

## 5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy jest ocena konsekwencji finansowych **dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta** w przypadku podjęcia decyzji o braku finansowania ze środków publicznych stosowania pegfilgrastymu (Neulasta®) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. Przedmiotową analizę przeprowadzono w **3-letnim horyzoncie czasowym** z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Zespół Centrum HTA w Krakowie. W niniejszej analizie wpływu na budżet rozpatrywano wykorzystanie produktu Neulasta® w zarejestrowanym wskazaniu w ramach profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej.

**Populację docelową** do stosowania produktu Neulasta® stanowili pacjenci poddani chemioterapii mielosupresyjnej w przebiegu chorób nowotworowych, zgodnie ze zleceniem MZ (nie uwzględniono populacji pacjentów po leczeniu mioablacyjnym i autologicznym przeszczepie komórek progenitorowych izolowanych z krwi obwodowej) i zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (nie uwzględniono pacjentów onkologicznych, poddanych chemioterapii, z rozpoznaniem CML i MDS). W niniejszej analizie uwzględniono tzw. populację otwartą – w każdym okresie horyzontu czasowego pacjent mógł zostać włączony oraz wyłączony z analizowanej populacji (w sytuacji wystąpienia zgonu lub zakończenia stosowania terapii).



W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- **istniejący scenariusz**, czyli kontynuowanie finansowania pegfilgrastymu (Neulasta®), filgrastymu (Neupogen®, Zarzio® - w związku z dostępnością na polskim rynku) i lenograstimu (Granocyte 34®) w ramach wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych oraz katalogu substancji czynnych stosowanych terapii wspomagającej pacjentów z chorobą nowotworową (warunki aktualne na sierpień 2010 r.);
- **nowy scenariusz**, czyli brak finansowania ze środków publicznych produktu Neulasta® w ramach skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpień GN wśród pacjentów poddawanych chemioterapii nowotworów; założono, że alternatywne farmakoterapie dla ocenianej interwencji przejmą cały rynek sprzedaży produktów Neulasta®.

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

- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych dotyczącego identyfikacji alternatyw dla ocenianej interwencji (etap I badania) oraz dotyczących zużycia ocenianych produktów we wszystkich swoich wskazaniach, np.: codzienne dawki produktów, okres podawania, odsetek zużycia w danym wskazaniu (etap III badania);
- uzyskanych z Systemów Informatycznych NFZ danych dotyczących wysokości kosztu finansowania ze środków publicznych stosowania ocenianych produktów w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych;
- uzyskanych od IMS Health Poland danych dotyczących kształtu rynku sprzedaży ocenianych produktów w warunkach ambulatoryjnych;
- informacji na temat kosztów jednostkowych stosowania produktów zawierających G-CSF.

Wyniki rozpatrzone w zależności od wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji w trzech zakresach wpływu ocenianej decyzji na budżet płatnika, tj. **najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym**.

Analizę przeprowadzono dla dwóch wariantów różniących się okresem podawania FIL i LEN w ramach profilaktyki GN:

- wariant I, uwzględnia charakterystyczny dla aktualnej praktyki klinicznej krótki okres podawania – [REDACTED]
- wariant II, który jest zgodny z okresem przyjętym w badaniach klinicznych – [REDACTED]

W ramach **analizy wrażliwości** uwzględniono nadużywanie produktu Neulasta® poza zarejestrowanym wskazaniem (np. przy przygotowaniu pacjenta do przeszczepu autologicznego komórek krwiotwórczych).

Źródło: AW-4

### 5.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez producenta jest zgodna z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM i ma akceptowalny poziom wiarygodności w zakresie wpływu na system opieki zdrowotnej, należy jednak mieć na uwadze, iż:

- w związku z brakiem danych z NFZ dotyczących wysokości kosztu finansowania ze środków publicznych lenograstymu, liczebność populacji pacjentów stosujących ten G-CSF określono na podstawie danych IMS Health Poland (stosunku wykorzystania filgrastymu i lenograstymu w warunkach ambulatoryjnych) oraz uzyskanego z Systemów Informatycznych NFZ zakresu wykorzystania filgrastymu w warunkach szpitalnych i osobno w warunkach ambulatoryjnych.
- zauważono niespójności w przeprowadzonym badaniu kwestionariuszowym, np.:
  - etap III, pytanie zadane ekspertom dotyczyło odsetka pacjentów stosujących filgrastym lub lenograstym w profilaktyce GN przez okres mniejszy niż [REDACTED], podane wyniki dotyczyły okresu hospitalizacji w podziale na ciężką neutropenię i GN;
  - etap II, w kwestionariuszu pytano o odsetek pacjentów z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuc, drobnokomórkowego płuc, innych postaci chłoniaków i innych nowotworów, wyniki podano tylko dla odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka piersi i chłoniaka niezróżnicowanego, a także dla schematów chemioterapii stosowanych w tych jednostkach chorobowych. W AEK poinformowano, że ze względu na dostępność danych klinicznych w ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów z chłoniakiem niezróżnicowanym lub nowotworem piersi.

Przedstawione niespójności mogą zmniejszać wiarygodność zaprezentowanych wyników. Dodatkowo odnośnie liczebności populacji pacjentów stosujących analizowane substancje czynne w poszczególnych wskazaniach napisano, że „przeprowadzone obliczenia obciążone są niepewnością wynikającą przede wszystkim z jakości danych uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego.”.

- analizy przekazane przez producenta oparto na założeniach dotyczących danych aktualnych na sierpień 2010 r., natomiast w dniu **30.12.2010 r. weszły w życie nowe Rozporządzenia MZ zmieniające wykazy leków refundowanych** w obrębie kosztów dotyczących produktów leczniczych (Neupogen®, Zarzio®, Granocyte 34®), tj.: ceny detaliczne, limity refundacyjne, koszty ponoszone przez NFZ na finansowanie ww. preparatów, odpłatności pacjenta (szczególnie zwiększona w odniesieniu do filgrastymu).
  - zgodnie z niniejszymi rozporządzeniami refundacją objęto biopodobny filgrastym – Zarzio® - znacznie tańszy od Neupogenu®, który stał się podstawą wyznaczenia limitu dla preparatów zawierających filgrastym. Należy zaznaczyć, iż w BIA producenta założono, iż liczba pacjentów stosujących produkt Zarzio® będzie liniowo wzrastała kosztem pacjentów stosujących Neupogen® (w latach 2011-13 założono wzrost w zakresie ██████████)
  - obniżenie cen detalicznych produktów zawierających lenograstym i filgrastym może wpłynąć na zmianę wyceny punktowej tych substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej, a to z kolei powinno mieć wpływ na budżet NFZ.

Zmiana powyższych danych powoduje, iż analiza wnioskodawcy nie odpowiada obecnym warunkom. W związku z czym w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) uzyskane po przeprowadzeniu symulacji przez analityka OT w modelu dostarczonym przez producenta w oparciu o wprowadzone zmiany (zgodne z ww. rozporządzeniami MZ) w arkuszu „dane sprzedażowe”.

Należy mieć jednak na uwadze, że przedstawione wyniki z perspektywy NFZ zakładają, iż produkt Zarzio® będzie przejmował pacjentów swojego leku referencyjnego (Neupogen®) bez wpływu na sprzedaż produktów Neulasta® lub Granocyte 34®. Założenie takie wydaje się dopuszczalne biorąc pod uwagę, że koszt limitu, który ponosi NFZ będzie taki sam we wszystkich produktach zawierających filgrastym (Neupogen®, Zarzio®).

Natomiast w perspektywie pacjenta dopłaty w przypadku tych dwóch leków będą znacząco się różniły – 3,2 PLN dla produktu Zarzio® 30 mln JM i 74,44 PLN dla produktu Neupogen®. Wobec takich różnic i braku możliwości wiarygodnego oszacowania zmian pozycji rynkowych produktów zawierających filgrastym po objęciu refundacją produktu Zarzio® zdecydowano o nieprzedstawianiu wyników dla perspektywy pacjenta. Przejmowanie rynku przez nowy preparat będzie przebiegało z jeszcze jednym uwarunkowaniem. Zgodnie ze stanowiskiem zespołu ekspertów dotyczącym stosowania czynników pobudzających granulopoezę „w przypadku leków generycznych, dla czynników pobudzających granulopoezę obecnie wprowadza się do leczenia leki biopodobne. Chociaż leki te są wytwarzane, opierając się na podobnym procesie technologicznym, to nie są identyczne i ich skuteczność, a w szczególności zależność efektu od dawki, nie jest tak dokładnie określona. Ponieważ to lekarz odpowiada za jakość leczenia, niewskazane jest automatyczne zastępowanie jednych preparatów czynników pobudzających granulopoezę przez inne. Również pod względem nadzoru nad bezpieczeństwem leku istotne jest, aby poszczególne chory był leczony jednym rodzajem preparatu, tak aby zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki można było jednoznacznie powiązać z rodzajem stosowanego preparatu”. W stanowisku dla produktu biopodobnego ██████████ zaznaczył, iż część pacjentów przyjmujących w chwili obecnej Neupogen® będzie go przyjmowała w późniejszym czasie.

Źródło: AW-4, AW-6

Tab. 16. Zestawienie uwzględniające sytuację przez i po zmianach zawartych w Rozporządzeniach MZ dotyczących wykazów leków refundowanych [wg tab. 26, 28, 30 z BIA podmiotu odpowiedzialnego].

Nazwa produktu	Dawka	Opakowanie	Dawna cena detaliczna [PLN]	Obecna cena detaliczna [PLN]	Dawny limit [PLN]	Obecny limit [PLN]	Dawny koszt NFZ [PLN]	Obecny koszt NFZ [PLN]	Dawny koszt pacjenta [PLN]	Obecny koszt pacjenta [PLN]
<b>pegfilgrastym</b>										
Neulasta	6 mg / 0,6 ml	1 amp-strz/0,6 ml	■	bz	■	bz	■	bz	■	bz
<b>filgrastym</b>										
Neupogen	30 mln j m. / 1 ml	5 fiolek a 1 ml	■	1 135,89	■	816,86	■	800,86	■	335,03
Neupogen	30 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp-strz/0,5 ml	■	234,61	■	163,37	■	160,17	■	74,44
Neupogen	48 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp-strz/0,5 ml	■	369,80	■	261,40	■	258,20	■	111,60
Neupogen	48 mln j.m. / 1,6 ml	5 fiolek/ 1,6 ml	■	1 811,84	■	1 306,98	■	1 290,98	■	520,86
Zarzio	0,6 mg/ml = 60 mln j m./ml (0,3 mg/0,5 ml = 30 mln j m./0,5 ml )	1 amp-strz/0,5 ml	■	163,37	■	163,37	■	160,17	■	3,2
Zarzio	0,96 mg/ml = 96 mln j.m./ml (0,48 mg/0,5 ml = 48 mln j m./0,5 ml )	1 amp-strz/0,5 ml	■	261,40	■	261,40	■	258,20	■	3,2
<b>lenograstym</b>										
Granocyte 34	33,6 MIU	1 fiolka	■	152,83	■	143,22	■	140,02	■	12,81
Granocyte 34	33,6 MIU	5 fiolek	■	716,13/ 143,23 <sup>#</sup>	■	716,12/ 143,22 <sup>#</sup>	■	700,12/ 140,02 <sup>#</sup>	■	16,01/ 3,2 <sup>#</sup>

Bz – bez zmian., # - podano wartość dla 5 fiolek/1 fiołki.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>, [http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista\\_v/list](http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_v/list)



[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									

PEGF – pegfilgrastym.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia otrzymane po przeprowadzeniu symulacji w modelu w oparciu o aktualne dane z rozporządzeń MZ dotyczących wykazu leków refundowanych wskazują, że realizacja nowego scenariusza, uwzględniającego brak finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji, będzie generować **oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w zależności od długości okresu przyjmowania filgrastymu i lenograstimu** w ramach analizowanego wskazania. Powyższe oszczędności wynikają z wyższego kosztu ocenianej interwencji w odniesieniu do stosowania filgrastymu lub lenograstymu.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że rozszerzenie wykorzystania ocenianej interwencji poza zarejestrowane wskazanie nie wpływa istotnie na wnioski z analizy (nie spowodowało zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej).

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

Decyzja o braku kontynuacji finansowania produktu Neulasta® ze środków publicznych ograniczy dostępność analizowanej interwencji dla pacjentów i tym samym zmniejszy różnorodność schematów zapobiegania wystąpieniu zagrażającej życiu GN w trakcie chemioterapii cytotoksycznej. Tym samym ograniczy możliwości dostosowania rodzaju opcji profilaktycznej do indywidualnych potrzeb chorego, co może sprawić, że zostaną osiągnięte gorsze wyniki chemioterapii nowotworów w leczeniu klinicznym w Polsce, co potwierdzają wyniki analizy efektów zdrowotnych. Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja może powodować problemy społeczne, tj.: pogorszenie poziomu satysfakcji i zagrożenie brakiem akceptacji analizowanych pacjentów ze względu na niedostępność pacjentowi drogiego leku, może także generować dylematy moralne wśród lekarzy prowadzących terapię analizowanych pacjentów. Podjęcie decyzji o braku kontynuacji finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu Neulasta® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka. W przypadku kontynuacji obecnej formy finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana. Należy się spodziewać dużej korzyści wśród małej grupy pacjentów. Pacjentów po zastosowaniu pegfilgrastymu będzie cechowała zmniejszona utrata produktywności związana z ponownymi hospitalizacjami, skutkiem czego rzadziej wystąpią incydenty doprowadzające do stałej lub okresowej niezdolności do pracy lub nawet zgonu pacjentów z tej grupy. Ze względu na obecność ocenianej interwencji

---

w aktualnej praktyce klinicznej powyższa decyzja nie będzie wiązała się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne), ani dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony NFZ z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia itp.).

Oceniana technologia spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie:

- wpływa na jakość życia pacjenta,
- przedłuża życie pacjentów należących do populacji najbardziej zagrożonej zgonem, dla których nie są dostępne w warunkach polskich skuteczniejsze opcje profilaktyczne (oceniana interwencja jest uznana za najskuteczniejszą i najwygodniejszą dla pacjenta z dostępnych w warunkach polskich),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo,
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy porównywalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do najszerzej wykorzystywanego w warunkach polskich filgrastymu.

*Źródło:AW-4*

## 6. Podsumowanie

### 6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Wnioski z przeprowadzonej analizy skłaniają do uznania pegfilgrastymu za lepszą alternatywę kliniczną w porównaniu do filgrastymu. Analizowane badania kliniczne, zarówno randomizowane, jak i badania obserwacyjne oraz metaanalizy przeprowadzone w ramach odnalezionych opracowań wtórnych udowodniły, że pegfilgrastym w związku z wyższą od filgrastymu skutecznością w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii z gorączką, w połączeniu z możliwością wygodnego stosowania, stanowi efektywną klinicznie metodę terapii neutropenii i prewencji gorączki neutropenicznej w analizowanej populacji docelowej.

Stosowanie produktu Neulasta® w ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej zdominowało stosowanie produktów Neupogen® lub stosowanie produktów Granocyte®.

Wydłużenie okresu podawania filgrastymu i lenograstimu w ramach analizowanego wskazania (wariant drugi analizy; średni okres podawania wynoszący ██████████ spowodowało zmianę wnioskowania w odniesieniu do wyników wariantu pierwszego analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Przy uwzględnieniu wspomnianych warunków (wziętych pod uwagę ze względu na obserwowaną w Polsce tendencję do wydłużania okresu podawania filgrastymu i lenograstimu) wykluczenie stosowania pegfilgrastymu (Neulasta®) z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej oraz Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą w horyzoncie analizy:

- ██████████ w pierwszym roku,
- ██████████ w drugim roku oraz
- ██████████ w trzecim roku od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

Z perspektywy pacjenta brak kontynuacji finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi, niezależnie od długości okresu podawania filgrastymu i lenograstimu.

### 6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Niniejsza technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ:

- „doświadczenie kliniczne – obejmujące zarówno praktykę bieżącą, jak i badania kontrolowane, w licznych ośrodkach hemato-onkologicznych na świecie, które potwierdza bezpieczeństwo i skuteczność preparatu,
- dostępność preparatu umożliwia bezpieczne i skuteczne przeprowadzenia leczenia przeciwnowotworowego w zdefiniowanych jednostkach chorobowych i sytuacjach klinicznych
- pegfilgrastim charakteryzuje się specjalnym mechanizmem działania, który umożliwia optymalną biodostępność leku (klirens zależny od zapotrzebowania) oraz dawkowanie 1 x w tygodniu, co korzystnie wpływa na komfort i bezpieczeństwo chorego”.

Niniejsza technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ: „nie znajduję argumentów przeciwnych, z wyjątkiem ewentualnych konsekwencji ekonomicznych, o ile miałyby one większe znaczenie społeczne”.

Podkreślono, że „dostępność pegfilgrastimu powinna być zapewniona”.

Źródło: AW-9

### 6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej było porównanie substancji czynnej pegfilgrastym z filgrastymem, biopodobnym filgrastymem (Zarzio®) oraz lenograstymem w skróceniu czasu trwania neutropenii i redukcji częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem CML i MDS). Do analizy włączono badania porównujące PEGF vs FIL (5 RCT – populacja dorosłych, 2 RCT – populacja pediatryczna), PEGF vs PLC (1 RCT) w zestawieniu z LEN vs PLC (4 RCT), PEGF vs inne G-CSF (4 obserwacyjne badania retrospektywne).

### **Porównanie bezpośrednio PEGF z FIL (populacja dorosłych)**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w cyklu I chemioterapii, czasu trwania ciężkiej neutropenii w cyklu I, ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej (GN), ryzyka hospitalizacji, ryzyka antybiotykoterapii, konieczności redukcji dawek cystostatyków, średniego czasie do odnowy hematologicznej, ryzyka wystąpienia bólów kostnych, ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz jakichkolwiek działań niepożądanych. Wykazano znamienne różnice odnośnie ryzyka rozwoju GN w czasie wszystkich cykli (I-IV) oraz ryzyka rozwoju ciężkiej neutropenii w III cyklu chemioterapii, a także średnim czasie trwania neutropenii w II, III i IV cyklu chemioterapii. Jako prawdopodobnie związane z PEGF rozważano wystąpienie niedotlenienia i bólu w klatce piersiowej (1 pacjent) oraz bólu pachwinowego (1 pacjent).

### **Metaanalizy PEGF z FIL (populacja dorosłych)**

Nie wykazano znamienne statystycznych różnic w populacji pacjentek z rakiem piersi w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii, czasu trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii oraz ryzyka wystąpienia GN w I cyklu chemioterapii, natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę pod względem ryzyka wystąpienia GN. W populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub ziarnicą złośliwą wykazano brak różnic w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii i ryzyka wystąpienia GN. Nie wykazano różnic dla ryzyka wystąpienia bólów kostnych i ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

### **Porównanie bezpośrednio PEGF z FIL (populacja pediatryczna)**

Nie wykazano znamienych różnic w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii, częstości wystąpienia GN oraz działań niepożądanych, tj. bólu kostnego i zapalenia błon śluzowych. W okresie 12 miesięcy po zakończeniu badania u 1 pacjenta z grupy pegfilgrastymu stwierdzono rozwój ostrej białaczki.

### **Zestawienie danych PEGF vs PLC/LEN vs PLC**

W związku z obserwowanymi różnicami pomiędzy metodami wykonania badań oraz efektami zastosowania pegfilgrastymu oraz lenograstymu w porównaniu z placebo w referencyjnych badaniach klinicznych nie można wnioskować o wyższości któregoś z powyższych preparatów G-CSF.

### **PEGF vs PLC**

Wykazano istotnie statystycznie różnice na korzyść PEGF odnośnie występowania GN w czasie wszystkich cykli, ryzyka hospitalizacji z powodu wystąpienia GN, konieczności zastosowania dożylnych leków przeciwnieinfekcyjnych z powodu wystąpienia GN, śmiertelności wczesnej z jakichkolwiek przyczyn, częstości występowania opóźnień w podawaniu dawek chemioterapii z jakiegokolwiek powodu, częstości występowania opóźnień podawania dawek i zmniejszania dawek chemioterapii oraz częstości występowania opóźnień lub zmniejszania dawek chemioterapii z powodu neutropenii, zgonu z powodu działań niepożądanych (związane z chorobą nowotworową i komplikacjami terapii w postaci infekcji). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu z powodu infekcji, wycofania pacjentów z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych, a także bólów kostnych. W grupie pegfilgrastymu rozważano powiązanie bólu kości z podawanym lekiem u 10 pacjentów oraz z wystąpieniem leukocytozy u 5 pacjentów.

### **Badania „niższej wiarygodności” PEGF vs inne G-CSF**

Wykazano istotną statystycznie różnicę w stosunku do ryzyka rozwoju GN oraz ryzyka zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych ze względu na wystąpienie neutropenii. Nie stwierdzono natomiast różnicy w odniesieniu do konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu GN oraz konieczności zastosowania dożylnych antybiotykoterapii w wyniku GN, bólów kostnych, jak i jakichkolwiek działań



niepożądanych z wyjątkiem bólów kostnych. Wystąpienie GN i ryzyko hospitalizacji z powodu komplikacji neutropenii częściej raportowano w grupie filgrastymu niż pegfilgrastymu.

**Należy zaznaczyć, iż od momentu zakończenia prac nad analizami wnioskodawcy (sierpień 2010) zaszły zmiany, które sprawiają, że założenia analizy ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia nie odpowiadają obecnym warunkom. W dniu 30 grudnia 2010 r. weszły w życie Rozporządzenia MZ wprowadzające nowe wykazy leków refundowanych, co ma wpływ na 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). Ponadto nowe rozporządzenia wprowadzają do refundacji biopodobny preparat czynnika wzrostu kolonii granulocytowych – Zarzio<sup>®</sup> (filgrastym), znacznie tańszy od Neupogenu<sup>®</sup>, 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.**

### Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent) dla stosowania produktu Neulasta<sup>®</sup> (pegfilgrastym) w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania filgrastymu (Neupogen<sup>®</sup>) i lenograstymu (Granocyte 34<sup>®</sup>). W ramach niniejszej analizy rozpatrywano wykorzystanie produktu Neulasta<sup>®</sup> w zakresie profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej. W analizie podstawowej czas podania FIL i LEN był zgodny z badaniami klinicznymi. Horyzont czasowy ustalono na poziomie okresu życia pacjenta z analizowanej populacji (od rozpoczęcia 1 cyklu chemioterapii). Uwzględniono taki sam horyzont czasowy dla efektów zdrowotnych i kosztów różniących porównywane schematy profilaktyczne.

**Wyniki analizy kosztów-użyteczności** otrzymane po przeprowadzeniu symulacji w modelu w oparciu o aktualne dane z Rozporządzeń MZ dotyczących wykazów leków refundowanych wskazują, że zastosowanie produktu Neulasta<sup>®</sup> w miejsce produktu Neupogen<sup>®</sup> lub Granocyte 34<sup>®</sup> prowadzi do uzyskania oszczędności towarzyszących uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku **profilaktyki wtórnej**, pegfilgrastym jest więc terapią **dominującą**. W przypadku profilaktyki pierwotnej ICUR dla stosowania produktu Neulasta<sup>®</sup> w odniesieniu do produktu Neupogen<sup>®</sup> i Granocyte 34<sup>®</sup> wyniósł odpowiednio [REDACTED]

### Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Celem analizy jest ocena 3-letnich konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta w przypadku podjęcia decyzji o braku finansowania ze środków publicznych stosowania pegfilgrastymu (Neulasta<sup>®</sup>) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej. Analizę przeprowadzono dla dwóch wariantów różniących się okresem podawania FIL i LEN w ramach profilaktyki GN (wariant I - charakterystyczny dla aktualnej praktyki klinicznej) i wariant II (charakterystyczny dla badań klinicznych).

**Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia** otrzymane po przeprowadzeniu symulacji w modelu w oparciu o aktualne dane z rozporządzeń MZ wskazują, że realizacja nowego scenariusza, uwzględniającego brak finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji, będzie generować oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w zależności od długości okresu przyjmowania filgrastymu i lenograstymu w ramach analizowanego wskazania. W 2011 r będą się mieścić pomiędzy [REDACTED], w 2012 [REDACTED] PLN a w 2013 r. [REDACTED] PLN.

## 7. Piśmiennictwo

1. Almenar D, Mayans J, Juan O. Pegfilgrastym and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain--results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 May;18(3):280-6.
2. Arshad M, Seiter K, Bilaniuk J, Qureshi A, Patil A, Ramaswamy G, Liu D: Side effects related to cancer treatment: CASE 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8533-8534.
3. Będziński M., Wojtukiewicz M., Krzemieniecki K., Tomczak P., Grosik K., Zaucha R., Sierko E., Bialik W.,
4. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny AM, Thyss A et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995; 13(10):2629-2636.
5. Bustillo I, Kaley K, Saif MW: Rash associated with the use of pegylated filgrastim in a patient with advanced pancreatic cancer. *Cutan Ocul Toxicol* 2009; 28(4):181-184.
6. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(7):1564-1571.
7. Danova M, Chiroli S, Rosti G, Doan QV. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori*. 2009 Mar-Apr;95(2):219-26.
8. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health*. 2008 Mar-Apr; 11(2):172-9.
9. Fox E, Widemann BC, Hawkins DS. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastym versus filgrastym after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7361-7.
10. Gebbia V, Testa A, Valenza R, Borsellino N, Cipolla C, Cannata G et al. A prospective evaluation of the activity of human granulocyte-colony stimulating factor on the prevention of chemotherapy-related neutropenia in patients with advanced carcinoma. *J Chemother* 1993; 5(3):186-190.
11. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, Bastion Y, Tilly H, Bosly A 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. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(3-4):289-300.
12. Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. International Pegfilgrastym 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastym versus daily filgrastym in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14(1):29-35.
13. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P. International Study Group. Open-label, randomized study of pegfilgrastym vs. daily filgrastym as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1503-8.
14. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, Heim W, Swan F, Patel R, Dreiling L, Mo M, Malik I: A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9(2):95-101.
15. Holmes F, Jones S, O'Shaughnessy J et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastym and daily injection filgrastym in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Annals of Oncology* 13: 903-909, 2002.
16. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastym once per cycle versus daily filgrastym as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 1;20(3):727-31.
17. Krzakowski M. [red], Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych, Podolak-Dawidziak M., Postępowanie wspomagające w onkologii, (<http://www.puo.pl/ksiazka.php>)
18. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(21):3158-3167.
19. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(21):3158-3167.
20. Lis-Święty A., Brzezińska-Wcisło L., Kyrzcz-Krzemień S., Rogala-Poborska I., Opisy przypadków, Zespół Sweeta w chorobie Kostmanna – związek z pegfilgrastymem, *Post Dermatol Alergol* 2008; XXV, 3: 135-137
21. Liu Z, Doan QV, Malin J, et al. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(3):193-205.

22. Lyman G, Lalla A, Barron R, DuBois R. Cost-effectiveness of pegfilgrastim vs 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in the United States. *Current Medical Research and Opinion*; 25(2): 401-411
23. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(2):129-146.
24. Lyman GH, Lalla A, Barron RL, et al. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim primary prophylaxis in women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy in the United States. *Clin Ther*. 2009 May;31(5):1092-104
25. Lyman GH, Lalla A, Barron RL, et al. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2009 Feb;25(2):401-11.
26. Morrison VA, Wong M, Hershman D. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastym or pegfilgrastym associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm*. 2007 May;13(4):337-48.
27. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, Kilgore LC, Straughn JM, Jr. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma--a cost-effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(5):1019-1024.
28. Pegfilgrastim (Neulasta®) for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy. Final Appraisal Report. Advice No 1508, August 2008. All Wales Medicines Strategy Group.
29. Pegfilgrastim. Public summary document. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2007.
30. Pinto L, Liu Z, Doan Q. Comparison of pegfilgrastym with filgrastym on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2283-95.
31. Schippinger W, Holub R, Dandachi N. Frequency of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving epirubicin and docetaxel/paclitaxel with colony-stimulating growth factors: a comparison of filgrastym or lenograstim with pegfilgrastym. *Oncology*. 2006;70(4):290-3. Epub 2006 Aug 4.
32. Sehouli J, Goertz A, Steinle T, et al. Pegfilgrastim vs filgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia in patients with breast cancer after chemotherapy: a cost-effectiveness analysis for Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Mar; 135(9):385-9.
33. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastym per chemotherapy cycle and daily filgrastym in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep*. 2003 May-Jun;10(3):715-24.
34. Sierra J, Szer J, Kassis J. A single dose of pegfilgrastym compared with daily filgrastym for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2008 Jul 10;8:195.
35. Snyder RL, Stringham DJ: Pegfilgrastim-induced hyperleukocytosis. *Ann Pharmacother* 2007; 41(9):1524-1530.
36. Spunt SL, Irving H, Frost J, Sender L, Guo M, Yang BB, Dreiling L, Santana VM: Phase II, randomized, open-label study of pegfilgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28:1329-1336.
37. Strona internetowa - baza leków Euromedstat ([http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn\\_trade.asp](http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp)).
38. Strona internetowa - baza leków w Belgii ([http://www.inami.fgov.be/inami\\_prd/ssp/cns2/pages/Speciality\\_Cns.asp](http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/Speciality_Cns.asp)).
39. Strona internetowa - baza leków w Czechach (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, <http://www.mzcr.cz/leky.aspx>).
40. Strona internetowa - baza leków w Finlandii ([http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication)).
41. Strona internetowa - baza leków w Słowacji (<http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-y-databaze-registrovaných-liekov>).
42. Strona internetowa - baza leków w Szwajcarii (<http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>)
43. Strona internetowa - baza leków we Francji ([www.codage.ext.cnamts.fr](http://www.codage.ext.cnamts.fr)).
44. Strona internetowa - lista leków refundowanych w Luksemburgu ([http://cns.lu/files/listepos/11.01\\_Liste\\_pos\\_assures.pdf](http://cns.lu/files/listepos/11.01_Liste_pos_assures.pdf)).
45. Strona internetowa AOTM ([www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)).
46. Strona internetowa Australijskiego Ministerstwa Zdrowia i Wieku (<http://www.pbs.gov.au/>)
47. Strona internetowa Bazy Lareb (<http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekresultaten.asp>)
48. Strona internetowa EMA (<http://www.ema.europa.eu>)
49. Strona internetowa FDA (<http://www.fda.gov/>)
50. Strona internetowa MHRA (<http://www.mhra.gov.uk/>)
51. Strona internetowa MZ (<http://www.mz.gov.pl/>, <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>)

52. Szucs TD, Standaert B, Lu JZ. Analysis of cost difference between daily Neupogen® and once per cycle Neulasta® for prophylaxis against chemotherapy-induced neutropenia France and Germany . International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 6th Annual European Congress 2003; November 9-11, 2003(Barcelona, Spain).
53. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastym prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1178-84.
54. von Minckwitz G, Schwenklenks M, Skacel T. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastym primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):608-17.
55. Vose JM, Crump M, Lazarus H. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastym compared with daily filgrastym after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 1;21(3):514-9.
56. Wendelin G, Lackner H, Schwinger W. Once-per-cycle pegfilgrastym versus daily filgrastym in pediatric patients with Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Aug;27(8):449-51.
57. Weycker D, Malin J, Kim J, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G: Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with primary solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2009; 31(5):1069-1081.
58. Załącznik 1e i 1f do Zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
59. Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością
60. Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu cen urzędowych hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych
61. Załącznik nr 2 do Rozporządzenia 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

## 8. Załączniki

- AW-1. analiza problemu decyzyjnego dla preparatu Neulasta® (pegfilgrastym), [REDACTED]
- AW-2. analiza efektywności klinicznej dla preparatu Neulasta® (pegfilgrastym), [REDACTED]
- AW-3. analiza ekonomiczna dla preparatu Neulasta® (pegfilgrastym), [REDACTED]
- AW-4. analiza wpływu na budżet dla preparatu Neulasta® (pegfilgrastym), [REDACTED]
- AW-5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta®
- AW-6. ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2010
- AW-7. korespondencja z MZ
- AW-8. pismo z NFZ
- AW-9. stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-10. protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-11. postępowanie wspomagające w onkologii - PUO
- AW-12. rekomendacja kliniczna BSH, 2003
- AW-13. rekomendacja kliniczna ESMO, 2008, 2009
- AW-14. rekomendacja kliniczna EMCN, 2009
- AW-15. rekomendacja kliniczna EORTC 2003, 2006
- AW-16. rekomendacja kliniczna NCCN, 2010
- AW-17. rekomendacja kliniczna ASCO, 2006
- AW-18. rekomendacja kliniczna PUO, 2009
- AW-19. rekomendacja kliniczna – Stanowisko Zespołu Ekspertów, 2009
- AW-20. rekomendacja kliniczna Prescrire, 2006
- AW-21. rekomendacja kliniczna ICO, 2004
- AW-22. rekomendacja kliniczna KBV, 2009
- AW-23. rekomendacja kliniczna DGHO, 2008
- AW-24. rekomendacja kliniczna SPH, 2008
- AW-25. rekomendacja kliniczna GMCCN, 2009
- AW-26. rekomendacja kliniczna NWCN, 2007
- AW-27. rekomendacja kliniczna AIOM, 2009
- AW-28. rekomendacja finansowa LNDG, 2007
- AW-29. rekomendacja finansowa SMC, 2003
- AW-30. rekomendacja finansowa AMWSG, 2008
- AW-31. rekomendacja finansowa CED, 2010
- AW-32. rekomendacja finansowa HC, 2009
- AW-33. rekomendacja finansowa CEDAC, 2004
- AW-34. rekomendacja finansowa PBAC, 2003, 2007, 2008, 2009
- AW-35. rekomendacja finansowa HAS, 2003, 2008
- AW-36. opinia RK - Zarzio®
- AW-37. analiza weryfikacyjna Neulasta® 2008, AOTM
- AW-38. badanie Hecht 2010
- AW-39. badanie Weycker 2009
- AW-40. badanie Sierra 2008
- AW-41. badanie Spunt 2010
- AW-42. badanie Borget 2009
- AW-43. model ekonomiczny i wpływu na budżet po aktualizacjach zgodnych z Rozporządzeniami MZ dotyczącymi wykazów leków refundowanych.