



Rekomendacja nr 2/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 31 stycznia 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „pegfilgrastim (Neulasta®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „pegfilgrastim (Neulasta®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej oraz jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.

Zalecenia Prezesa dotyczące poziomu lub sposobu finansowania rekomendowanych technologii

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹ opowiada się za stworzeniem wspólnego limitu refundacji dla wszystkich leków z grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów zawierających substancje czynne: filgrastim, pegfilgrastim oraz lenograstim. W opinii Prezesa Agencji określenie limitu powinno nastąpić w oparciu o koszt DDD (zdefiniowanej dawki dobowej - ang. defined, daily dose) lub o koszt terapii w jednym cyklu leczenia, z uwzględnieniem siedmiodniowego, zgodnego z praktyką kliniczną, czasu leczenia poszczególnymi produktami).

Problem zdrowotny

Neutropenia to stan polegający na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) we krwi do wartości poniżej $1,5 \times 10^9/l$ ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$, gdzie ANC – ang. absolute neutrophil count – bezwzględna liczba neutrofilii). Zgodnie z klasyfikacją CTC-NCI (Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute) wyróżnia się 4 stopnie neutropenii: I – łagodna:



ANC<2,0x10⁹/l; II – umiarkowana: ANC<1,5x10⁹/l; III – ciężka: ANC<1,0x10⁹/l; IV – bardzo ciężka: ANC<0,5x10⁹/l.²

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%.^{2,3}

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 (Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych), o gorączce neutropenicznej (GN) mówi się, gdy temperatura w jamie ustnej w pojedynczym pomiarze wynosi 38,3°C bądź więcej lub przez ponad 60 minut utrzymuje wartość przynajmniej 38°C, a liczba neutrofilów wynosi mniej niż 0,5x10⁹/l lub poniżej 1x10⁹/l, jeśli przewidywane jest dalsze obniżenie do wartości niższej niż 0,5x10⁹/l.^{2,3}

Częstość i nasilenie neutropenii oraz wystąpienie GN u chorych poddanych leczeniu cytotoksycznemu zależą od wielu czynników, m.in. stosowanego leczenia przeciwnowotworowego, rodzaju nowotworu oraz ogólnego stanu biologicznego pacjenta. Największe ryzyko neutropenii wywołanej chemioterapią i ciężkich powikłań występuje podczas pierwszego cyklu leczenia, szczególnie wśród starszych pacjentów.

Główne konsekwencje występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej u pacjentów onkologicznych obejmują: opóźnienie/redukcja dawki chemioterapii, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, powikłaniami infekcyjnymi (bakteryjnymi i grzybiczymi) wiążącymi się z koniecznością dożylnego podawania antybiotyków, koniecznością hospitalizacji, ryzykiem zgonu.

Wydłużenie czasu trwania neutropenii i prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia przedstawia się następująco: do 7 dni – około 23% chorych, po 14 dniach – około 40% chorych, po 21 dniach – około 60% chorych, po 5-6 tygodniach – niemal 100% chorych. Śmiertelność z powodu zakażeń w przebiegu neutropenii mieści się w granicach 5–30%. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) z 2009 r. podają, że śmiertelność z powodu gorączki neutropenicznej kształtuje się na poziomie 5% u chorych z rozpoznaniem guzów litych (1% w podgrupie pacjentów z grupy niskiego ryzyka) oraz 11% w przypadku niektórych nowotworów hematologicznych.^{2,3}

Wystąpienie neutropenii przekłada się na wysokie koszty leczenia, natomiast nasilona lub długotrwała neutropenia prowadzi do pogorszenia jakości życia chorych.^{2,3}

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

U chorych z neutropenią wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, ang. granulocyte colony stimulating factor) i czynników wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF, ang. granulocyte monocyte colony stimulating factor). 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: 5 µg/kg m.c./dobę s.c. lub i.v. (pegfilgrastim 6 mg s.c. raz na cykl chemioterapii). Czynniki pobudzające rozwój kolonii granulocytowych podaje się po upływie 24–72 godzin od zastosowania chemioterapii, a leczenie powinno być kontynuowane do przekroczenia nadiru neutropenii lub uzyskania liczby neutrofilów $>1 \times 10^9/l$ utrzymującej się przez przynajmniej 3 dni.^{2,3}

Eksperti Polskiej Unii Onkologii (PUO,– 2009) wskazują, że czynniki G-CSF: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim 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).^{2,4}

Również, przyjęte w 2009 roku przez Zespół Ekspertów, stanowisko dotyczące stosowania czynników pobudzających granulopoezę potwierdza, że powikłania neutropenii „mogą być w znacznym stopniu ograniczone dzięki stosowaniu czynników pobudzających granulopoezę, takich jak filgrastim, pegfilgrastim i lenograstim, 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 porejestacyjne oraz doświadczenie kliniczne obejmujące ponad 7 mln chorych”.⁵

W opinii eksperta⁶ spośród czynników stymulujących granulocytopoezę dostępne są na rynku: filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim i lek biopodobny do filgrastimu (Zarzio). Zgodnie z jego stanowiskiem: „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”.⁶

Opis wnioskowanego świadczenia

Pegfilgrastim jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (masa cząsteczkowa 20 kDa). Ma dłuższy niż filgrastim okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Wykazano, że pegfilgrastim i filgrastim charakteryzują się identycznym sposobem działania – powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania, które wykazują prawidłową lub wzmożoną aktywność oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów i (lub) limfocytów. W warunkach *in vitro* wykazano, że G-CSF stymuluje ludzkie komórki śródbłonkowe (podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu) oraz może stymulować wzrost komórek szpikowych, w tym komórek nowotworowych, a także komórek nie pochodzących ze szpiku kostnego.⁷

Leczenie produktem pegfilgrastim 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 pegfilgrastim można bezpiecznie podawać na 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Nie analizowano jednoczesnego stosowania produktu pegfilgrastim z żadnym antybiotykiem cytotoksycznym. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że leczenie skojarzone za pomocą produktu pegfilgrastim i 5-fluorouracylu (5-FU) lub innych produktów z grupy antymetabolitów nasila działanie mielosupresyjne. Podawanie samego produktu pegfilgrastim nie zapobiega wystąpieniu trombocytopenii ani niedokrwistości spowodowanej stosowaniem pełnej dawki chemioterapii mielosupresyjnej, zgodnie z przepisany schematem dawkowania.⁷

Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu.⁷

Zgodnie z informacją z Charakterystyki Produktu Leczniczego pegfilgrastim jest wskazany do stosowania w skróceniu czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego). Jest to wskazanie zgodne z treścią pisma MZ zlecającego ocenę.⁷

Aktualnie produkt pegfilgrastim 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).⁸

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej było porównanie substancji czynnej pegfilgrastim z filgrastimem oraz lenograstimem w skróceniu czasu trwania neutropenii i redukcji częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego). Do analizy włączono badania porównujące pegfilgrastim z filgrastimem (5 badań RCT dla populacji dorosłych, 2 badania RCT w populacji pediatrycznej, pegfilgrastim z placebo (1 RCT) w zestawieniu z lenograstimem versus placebo (4 RCT). Nie odnaleziono także badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo pegfilgrastimu z lenograstimem. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny były zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych w większości ocenianych wymagań krytycznych.⁸

Porównanie bezpośrednio pegfilgrastimu z filgrastimem dla populacji dorosłych nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w cyklu I chemioterapii, czasu trwania ciężkiej neutropenii w cyklu I, ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej, 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 różnicę 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 oraz bólu pachwinowego. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały znamienne statystycznych różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii raka piersi, 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.⁸

Porównanie bezpośrednio pegfilgrastimu z filgrastimem dla populacji pediatrycznej nie wykazało znamiennych 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 pegfilgrastimu stwierdzono rozwój ostrej białaczki.⁸

Zestawienie danych porównujących pegfilgrastim z placebo wobec lenograstimu z placebo w związku z obserwowanymi różnicami pomiędzy metodami wykonania badań oraz ograniczoną wiarygodnością danych nie pozwala wnioskować o wyższości któregoś z powyższych preparatów G-CSF.⁸

W porównaniu z placebo wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść pegfilgrastimu odnośnie występowania GN w czasie wszystkich cykli, ryzyka hospitalizacji z powodu wystąpienia GN, konieczności zastosowania dożylnych leków przeciwniekcyjnych 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 pegfilgrastimu rozważano powiązanie bólu kości z podawanym lekiem u 10 pacjentów oraz z wystąpieniem leukocytozy u 5 pacjentów.⁸

Niższej wiarygodności doniesienia wtórne i badania obserwacyjne wykazały istotną statystycznie różnicę w stosunku do ryzyka rozwoju GN oraz ryzyka zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych ze względu na wystąpienie neutropenii na korzyść pegfilgrastimu wobec innych substancji czynnych z tej grupy. Nie stwierdzono natomiast różnicy w odniesieniu do konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu GN oraz konieczności zastosowania dożylniej 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 filgrastimu niż pegfilgrastimu.⁸

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie analizy wyników RCT prowadzonych w grupach pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących preparaty G-CSF w czasie chemioterapii cytotoksycznej stwierdzono³, 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 pegfilgrastim oraz filgrastim. U większości pacjentów raportowano bóle kości

o łagodnym oraz umiarkowanym nasileniu. Przypadki bólów kostnych o dużym nasileniu były sporadyczne.³

Wyniki badań³ obejmujących populację dorosłych pacjentów, jak i dodatkowo przeprowadzone metaanalizy ich wyników nie wykazały istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastimu a filgrastimu 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 grupami odnośnie wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz jakichkolwiek działań niepożądanych. Inne działania niepożądane rozważane przez badaczy jako prawdopodobnie związane z pegfilgrastimem to: niedotlenienie i ból w klatce piersiowej oraz ból pachwinowy.³

W badaniu obejmującym populację pediatryczną zaobserwowano działania niepożądane związanymi ze stosowaniem G-CSF (I-IV cykl), tj.: ból kostny (w stopniu ≤ 2 wg NCI-CTC) oraz zapalenie błon śluzowych (w stopniu ≥ 2 wg NCI-CTC). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastimu a filgrastimu 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 pegfilgrastimem stwierdzono rozwój ostrej białaczki.^{3,8}

Większość działań niepożądanych było związanych z chorobą lub stosowaną chemioterapią. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem pegfilgrastimu a placebo odnośnie wycofania pacjentów z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych, a także bólów kostnych.⁸

Charakterystyka Produktu Leczniczego prezentuje informacje, że w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych w grupie pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących produkt pegfilgrastim po chemioterapii cytotoksycznej stwierdzono, iż większość zdarzeń niepożądanych była następstwem choroby nowotworowej lub chemioterapii. Najczęściej opisywanym i klasyfikowanym jako bardzo częste działaniem niepożądanim, związanym z omawianym lekiem były bóle kości. Bóle kości były najczęściej przemijające i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego; u większości pacjentów ustępowały po podaniu standardowych leków przeciwbólowych.⁷

Po podaniu produktu leczniczego pegfilgrastim 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.⁷

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny była ocena z perspektywy płatnika publicznego zasadności ekonomicznej stosowania produktu pegfilgrastim 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 filgrastimu i lenograstimu. 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. Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Rozpatrywano wykorzystanie

produktu pegfilgrastim w zakresie profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej. Ze względu na ograniczone dane nie uwzględniono w niej wskazania terapeutycznego.⁸

Wyniki analizy farmakoekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny świadczą, że uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastosowania produktu pegfilgrastim w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej towarzyszą oszczędności wynoszące w odniesieniu do stosowania filgrastimu i lenograstimu odpowiednio: ok. 31 tys. zł i ok. 49,6 tys. zł w ramach profilaktyki pierwotnej oraz 22,7 tys. zł i 25,3 tys. zł w ramach profilaktyki wtórnej.⁸

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż ww. wnioski są stabilne – nie udowodniono istotnego wpływu zmiany charakteru uwzględnionych danych klinicznych lub zmiany charakteru schematu dawkowania na wyciągnięte w ramach analizy podstawowej wnioski.⁸

Niezależnie od rodzaju przeprowadzanej profilaktyki (pierwotna lub wtórna) stosowanie pegfilgrastimu jest z wysokim prawdopodobieństwem (89,7% i 98,1% oraz 93,3% i 97,3%) kosztowo-użyteczne (dominujące) z perspektywy płatnika w odniesieniu do stosowania filgrastimu lub lenograstimu, czyli tańsze i skuteczniejsze.

Oceniana interwencja zdominowała stosowanie każdego z uwzględnionych w opracowaniu komparatorów.⁸

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 pegfilgrastimu 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 autorami materiałów producenta. 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.⁸

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dotycząca wykluczenia produktu pegfilgrastim w omawianym wskazaniu z wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych oraz katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej, z perspektywy płatnika publicznego uwzględnia okres podawania filgrastimu i lenograstimu charakterystyczny dla aktualnej praktyki klinicznej (średnio 7 dni) – wariant I oraz okres charakterystyczny dla badań klinicznych (średnio 11 dni) – wariant II.⁸

Dane przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia odnośnie wielkości populacji pacjentów leczonych pegfilgrastimem, łącznie dla dwóch sposobów finansowania (w ramach wykazu leków refundowanych oraz katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii

wspomagającej), określonej niepowtarzającymi się numerami PESEL pacjentów w kolejnych latach 2007-2009 są następujące: 576, 7045 oraz 9641 pacjentów.⁹

Wyniki analizy wariantu I, uwzględniającego okres podawania filgrastimu i lenograstimu charakterystyczny dla aktualnej praktyki klinicznej wynoszącej średnio 7 dni sugerują, że wykluczenie stosowania pegfilgrastimu z wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych oraz z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą po ok. minus 15,65 mln zł (oszczędność) (przedział od minus 54,7 mln zł do 18,85 mln zł) w kolejnych trzech latach od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.⁸

W II wariantcie przyjęto – zgodnie z badaniami klinicznymi – że okres podawania filgrastimu i lenograstimu wynosi 11 dni. W takich warunkach wykluczenie stosowania pegfilgrastimu z wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w chorobach przewlekłych oraz z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą po ok. 6,79 mln zł (od minus 12,2 mln zł do 34,9 mln zł) w kolejnych trzech latach od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.⁸

Jednakże określony w ramach scenariuszy: minimalnego i maksymalnego szeroki zakres wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego sugeruje, że nawet obecność oszczędności po podjęciu decyzji o braku kontynuacji finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych nie jest pewna. Faktyczny wpływ podjęcia analizowanej decyzji na budżet płatnika publicznego nie jest możliwy do oszacowania ze względu na brak w pełni wiarygodnych przesłanek pozwalających na stwierdzenie, na ile przyszła praktyka kliniczna stosowania filgrastimu lub lenograstimu zostanie niezmieniona, czy zbliżona do warunków badań klinicznych.⁸

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że rozszerzenie wykorzystania ocenianej interwencji poza zarejestrowane wskazanie nie wpływa istotnie na wnioski z analizy.⁸

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Większość hematologów w Wielkiej Brytanii według zaleceń London New Drugs Group (LNDG, 2007) uznaje filgrastim i lenograstim za leki o porównywalnej efektywności klinicznej i stosuje pegfilgrastim wyłącznie w przypadkach, gdzie może być opcją efektywną kosztowo (przewidywany czas trwania terapii G-CSF > 7-10 dni). Skuteczność G-CSF w zmniejszaniu ryzyka neutropenii z gorączką nie zawsze przyczynia się do oszczędności, szczególnie, gdy koszt leku nie może być zrekompensowany przez zmniejszoną częstość występowania FN i krótszy pobyt w szpitalu.⁸

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2003) wydało rekomendację pozytywną z ograniczeniami dla pegfilgrastimu we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów stosujących chemioterapię. Podkreśla się, iż ze względu na możliwość jednokrotnego podania w cyklu chemioterapii, technologia stanowi udogodnienie zarówno dla pacjenta, jak i dla personelu medycznego.⁸

Walijska All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2008) rekomenduje pegfilgrastim, 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 przewlekłej białaczki szpikowej oraz zespołu mielodysplastycznego). 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. Pegfilgrastim nie jest odpowiedni do „shared care” w obrębie walijskich NHS.⁸

Agencja kanadyjska Health Canada (HC – 2009) wydała dla pegfilgrastimu rekomendację pozytywną z ograniczeniami: dla 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 filgrastimu.⁸

Kanadyjski Committee to Evaluate Drugs (CED – 2010) nie rekomenduje finansowania pegfilgrastimu w ramach Ontario Drug Benefit Program. Pegfilgrastim jest terapeutycznie równoważny filgrastimowi. W oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów, pegfilgrastim nie przynosi dodatkowych korzyści przy dodatkowych kosztach w porównaniu z filgrastimem.⁸

Równocześnie Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CEDAC – 2004) rekomenduje finansowanie pegfilgrastimu u pacjentów z nowotworem pochodzenia nieszpikowego otrzymujących chemoterapię 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 chemoterapię, całkowite przeżycie oraz hospitalizację.⁸

Agencja australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC – 2003, 2007, 2008, 2009) finansuje pegfilgrastim w ramach programu 100 Leków wysokospecjalistycznych. Na przestrzeni lat PBAC określił następujące wskazania kliniczne i ograniczenia dla finansowania pegfilgrastimu: pacjenci z GN lub przedłużoną neutropenią we wcześniejszym cyklu – profilaktyka wtórna (gdy istnieją przesłanki do kontynuacji schematu oraz gdy spodziewana jest odpowiedź na chemoterapię przy zachowaniu terminowości) z: rakiem sutka otrzymujący chemoterapię adjuwantową w standardowej dawce, B-komórkową przewlekłą białaczką limfatyczną 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 fluorouracylem (chemoterapia neoadjuwantowa); pacjenci z ostrą białaczką szpikową poddawani chemoterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej; pacjenci leczeni agresywną chemoterapią w celu osiągnięcia wyleczenia lub znaczącej remisji, chorzy z ostrą białaczką limfoblastyczną, rakiem sutka (chemoterapia adjuwantowa docetakselem, antracykliną i cyklofosfamidem), nowotworem pochodzenia zarodkowego, neuroblastomą, chłoniakiem nieziarniczym (stadium agresywne lub wymagające leczenia antracyklinami), HD po nawrocie, mięśniakiem, dzieci z nowotworem centralnego układu nerwowego.⁸

Francuski HAS (Haute autorité de santé – 2003, 2008) uważa, że czynniki wzrostu są istotnym uzupełnieniem leczenia neutropenii w przebiegu chemioterapii cytotoksycznej i rekomenduje finansowanie pegfilgrastimu ze środków publicznych na poziomie 100%. Podkreśla się różnicę pod względem łatwości użytkowania i jakości życia wynikające z zastosowania pegylowanej formy filgrastimu: jedno podanie na cykl chemoterapii zamiast 1x/dobę (średnio 11), ponadto nie ma potrzeby powtarzania kontroli liczby komórek krwi. Pozytywną rekomendację z 2003 r. odnowiono w 2008 r.⁸

W rekomendacji z 2006 roku, w Prescrire, pegfilgrastim został określony jako „possibly helpful” ze względu na większą wygodę użytkowania w porównaniu z filgrastimem. Jednocześnie podkreślono podobną (ograniczoną) skuteczność tych leków.⁸

Według European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC – 2003, 2006) G-CSF (filgrastim, lenograstim lub pegfilgrastim) 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 chłoniak nieziarniczny, drobnokomórkowy rak płuc oraz pęcherza. Zaleca stosowanie G-CSF u wszystkich starszych pacjentów otrzymujących chemioterapię leczniczą (np. w schemacie CHOP: z cyklofosfamidem, dokсорubicyną, winkrystyną, prednizonem).⁸

Amerykańska ASCO (American Society of Clinical Oncology – 2006) podkreśla konieczność wyboru schematów chemioterapii o wysokiej skuteczności i możliwie niskim ryzyku GN, jeśli są takie dostępne. G-CSF (m.in. filgrastim, pegfilgrastim) w pierwotnej profilaktyce są zalecane u pacjentów z ryzykiem GN >20%, w chemioterapii gęstej dawki (jeśli efektywność tego schematu poparta jest dowodami, np. w chłoniaku nieziarnicznym, 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 (<0,1x10⁹/l), sepsą, zapaleniem płuc niekontrolowaną chorobą podstawową.⁸

Odnalezione rekomendacje kliniczne pochodzą z 13 instytucji z 8 krajów oraz 1 organizacji europejskiej. Rekomendacje dla produktów G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) z organizacji niemieckiej Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) – 2008, portugalskiej Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) – 2008, angielskich: Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN) – 2009, North Wales Cancer Network (NWCN) – 2007 oraz włoskiej Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) – 2009 odwołują się w większości do wytycznych klinicznych EORTC, ASCO i NCCN.⁸

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.⁸

Odnalezione rekomendacje finansowe pochodzą z 8 instytucji z 4 krajów. Są to w większości rekomendacje pozytywne, bądź pozytywne z ograniczeniami. Podkreślają porównywalną efektywność filgrastimu i lenograstimu oraz fakt, iż skuteczność w zmniejszeniu ryzyka gorączki neutropenicznej nie zawsze przyczynia się do oszczędności. Pegfilgrastim zaleca się, gdy jest on opcją efektywną kosztowo – przy dłuższym przewidywanym czasie trwania neutropenii.⁸

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24 listopada 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-129/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków 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, uzupełnione pismami Ministra Zdrowia MZ-PLE-460-8365-346/GB/10 z dnia 9 listopada 2010 r. oraz 12 stycznia 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-368/GB/11. Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 4/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neulasta (pegfilgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”.

Piśmiennictwo

¹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neulasta (pegfilgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”

² Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) – 2009 - Kielbiński et al . Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk : Via Medica, 2009

³ Materiały Producenta

⁴ Rekomendacja kliniczna PUO, 2009

⁵ Rekomendacja kliniczna – Stanowisko Zespołu Ekspertów, 2009

⁶ Stanowisko eksperckie prof. dr hab. n. med. ■■■

⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego

⁸ Raport AOTM-OT-0260. Pegfilgrastym (Neulasta®) w skróceniu czasu trwania neutropenii i zmniejszeniu częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów AOTM-OT

⁹ Dane z pisma NFZ