

Rekomendacja nr 3/2011

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 „filgrastim (Neupogen®) 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 „filgrastim (Neupogen®) 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 m.in. opóźnienie/redukcję dawki chemioterapii, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, powikłania infekcyjne (bakteryjne i grzybicze) 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 granulopoezę 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

Na rynku dostępne są 3 formy rekombinowanego ludzkiego G-CSF (rhG-CSF): filgrastim, lenograstim (forma glikozylowana) i pegfilgrastim (forma pegylowana, długotrwała).⁷

Opis wnioskowanego świadczenia

Czynnik stymulujący wzrost linii granulocytów (G-CSF) jest cytokiną, która poprzez wiązanie z receptorami błonowymi komórek linii granulocytów obojętnochłonnych (i w mniejszym stopniu monocytów i komórek prekursorowych) pobudza proliferację, różnicowanie oraz dojrzewanie komórek macierzystych krwi. Powoduje uwolnienie komórek CFU-GM oraz CFU-S ze szpiku kostnego do krwi obwodowej, a następnie wpływa na proliferację i różnicowanie komórek macierzystych i progenitorowych w kierunku neutrofilów oraz wzrost aktywności neutrofilów (cytotoksyczność, fagocytoza).⁸

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Filgrastim powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

filgrastim może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku wartości początkowych. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastimem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy.⁸

Pacjentom po chemioterapii cytotoksycznej filgrastim w postaci wstrzyknięć podskórnych lub infuzji dożylnych stosuje się codziennie w dawce 5 µg na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie kontynuuje się aż do przeminięcia nadiru granulocytów obojętnochłonnych i powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. W przypadku guzów litych, chłoniaków oraz białaczki limfatycznej spodziewany czas leczenia może wynosić do 14 dni, natomiast po leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym w przebiegu ostrej białaczki szpikowej czas leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni), w zależności od rodzaju, dawki i schematu zastosowanej chemioterapii cytotoksycznej. U pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu i przeszczepieniu szpiku kostnego zalecana dawka to 10 µg na kilogram masy ciała na dobę w infuzji dożylnych lub podskórnych.⁸

Pierwszej dawki preparatu filgrastimu nie należy podawać przed upływem 24 godz. od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej oraz w ciągu 24 godz. od przeszczepienia szpiku kostnego. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki.⁸

Ze względu na możliwe zagrożenia związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia preparatem filgrastim należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek. W przypadku stosowania chemioterapii w wysokich dawkach należy zachować szczególną ostrożność, gdyż efekt terapeutyczny takiego leczenia jest niepewny, natomiast zwiększenie dawek cytostatyków może prowadzić do nasilenia ich toksycznego wpływu na serce, płuca, układ nerwowy i skórę.⁸

Filgrastim zarejestrowany jest w celu: skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych); skrócenia czasu trwania neutropenii pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii; mobilizacji komórek progenitorowych do krwi obwodowej; zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenia częstości występowania i czasu trwania powikłań infekcyjnych u pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), u których w wywiadzie stwierdza się ciężkie lub nawracające zakażenia; leczenia uporczywej neutropenii ($ANC < 1 \times 10^9/l$) i zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV, jeśli inne metody leczenia neutropenii nie mogą być zastosowane.⁸

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy tylko pierwszego z ww. wskazań.

Preparat filgrastim jest finansowany w ramach wykazu leków refundowanych (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością (Dz. U. z 2010 Nr 253 poz. 1699) we wskazaniu: neutropenia w chorobach nowotworowych. Lek ten dostępny jest na receptę, po wniesieniu opłaty ryczałtowej (współpłacenie pacjenta i NFZ).^{7,9}

Substancja czynna filgrastim znajduje się również w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej (załącznik do Zarządzenia Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w

zakresie chemioterapii). W tym przypadku całkowity koszt terapii ponosi płatnik publiczny.^{7,10}

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu filgrastim u pacjentów poddawanych chemioterapii onkologicznej z powodu chorób nowotworowych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii przebiegającej z gorączką. Populację docelową stanowią pacjenci poddani chemioterapii mielosupresyjnej w przebiegu chorób nowotworowych (zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi nie uwzględniono pacjentów onkologicznych, poddanych chemioterapii, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).⁷

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 11 randomizowanych badań klinicznych, w ramach których oceniano efekty kliniczne filgrastimu w analizowanym wskazaniu, natomiast 2 badania zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej z rozpoznaniem mięsaka. W większości odnalezionych badań klinicznych o wysokiej wiarygodności porównywane preparaty G-CSF podawano w ramach profilaktyki pierwotnej wystąpienia gorączki neutropenicznej; w przypadku jednej publikacji oceniano wyniki terapii ciężkiej neutropenii. W ramach przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo) filgrastimu z lenograstimem w analizowanym wskazaniu. Ze względu na duże różnice metodologiczne oraz różnice mielosupresyjnego zastosowanych schematów chemioterapii, które mają wpływ na znaczną heterogeniczność tych badań, nie przeprowadzono porównania pośredniego. Przeprowadzono natomiast analizę opisową wyników referencyjnych badań klinicznych, dotyczących porównania filgrastimu z placebo oraz lenograstimu z placebo w analizowanym wskazaniu.⁷

Do analizy klinicznej włączono również wyniki 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz 13 opracowań wtórnych. Dodatkowo w czasie przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 6 randomizowanych badań, w których oceniano efekty kliniczne filgrastimu stosowanego w czasie chemioterapii mielosupresyjnej w porównaniu do braku profilaktyki neutropenii lub/i gorączki neutropenicznej w grupie kontrolnej.⁷

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Podstawowym ograniczeniem analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa filgrastimu w przedmiotowym wskazaniu był brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego ocenianego preparatu z lenograstimem. Referencyjne badania kliniczne charakteryzowały się dużą heterogenicznością, która dotyczyła m.in. analizowanych populacji z rozpoznaniem różnych typów nowotworów, zastosowania schematów chemioterapii, które odznaczają się różnym potencjałem mielosupresyjnym. Metaanaliza wartości szans wystąpienia gorączki neutropenicznej w badaniach w badaniach lenograstimu wykazała heterogeniczność wyników. Z tego względu nie przeprowadzono porównania pośredniego lenograstimu i filgrastimu.⁷

Wyniki badań porównujących efektywność kliniczną stosowania filgrastimu w porównaniu do placebo w profilaktyce wystąpienia neutropenii wykazały, iż zastosowanie filgrastimu wiązało się ze znamieną redukcją ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz skróceniem czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii. Ponadto wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść filgrastimu w odniesieniu do placebo

odnośnie ryzyka rozwoju ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść podawania filgrastimu w odniesieniu do placebo w przypadku takich punktów końcowych jak wystąpienie gorączki neutropenicznej w I cyklu oraz hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej.⁷

Wyniki badań porównujących skuteczność filgrastimu i pegfilgrastimu w większości badanych punktów końcowych wykazały brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami. Znamiennej różnicę na korzyść podawania pegfilgrastimu obserwowano w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie kolejnych 3 cykli chemioterapii (II-IV).⁷

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań potwierdziła brak znamiennej różnicy między stosowaniem filgrastimu a pegfilgrastimu w populacji pacjentek z rakiem piersi w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii w trakcie I cyklu chemioterapii (RR = 1,00; 95% CI: 0,92; 1,10; p=0,92) oraz czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii (WMD = 0,03; 95% CI: -0,21; 0,26; p=0,82).⁷

Brak znamiennych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami G-CSF wykazano ponadto w metaanalizie wyników badań obejmujących pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym lub ziarnicą złośliwą poddanych chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub ESHAP (etopoztd, metylprednizolon, cisplatyna, cytarabina) w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii. Metaanaliza wyników badań w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w czasie I cyklu chemioterapii wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy podawaniem pegfilgrastimu, a stosowaniem wielokrotnych iniekcji filgrastimu w populacji chorych z rakiem piersi i otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną (RR = 1,53; 95% CI: 0,90; 2,62; p=0,12).⁷

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań obejmujących populację pacjentów z chłoniakami również wykazała brak statystycznie istotnej różnicy między grupami w przypadku oceny ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej (RR = 1,10; 95% CI: 0,42; 2,85; p=0,83). Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazał na statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść pegfilgrastimu tylko w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w czasie wszystkich cykli chemioterapii łącznie (RR = 0,56; 95% CI: 0,35; 0,89; p=0,015) w badaniach populacji chorych z rakiem piersi poddanych chemioterapii docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną).⁷

W 2 badaniach bezpośrednio porównujących filgrastim z pegfilgrastimem w populacji pediatrycznej z mięsakami poddanej chemioterapii mielosupresyjnej nie wykazano znamiennych różnic w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii oraz ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz odnośnie czasu trwania neutropenii IV stopnia, a także częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej w trakcie pierwszych 6 cykli chemioterapii wielolekowej.⁷

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących filgrastim i lenograstim oraz brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na duże różnice pomiędzy dostępnymi badaniami klinicznymi, przedstawiono jedynie opisową analizę efektywności klinicznej. W związku z obserwowanymi znacznymi różnicami pomiędzy skutecznością filgrastimu oraz lenograstimu w porównaniu z placebo w referencyjnych badaniach klinicznych, nie można wnioskować o wyższości któregośkolwiek z analizowanych preparatów G-CSF.⁷

Rada Konsultacyjna wydała 14 września 2009 r. opinię, że na podstawie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przygotowanej przez AOTM, dokumentacji przedstawionej przez

producenta biopodobnego preparatu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych – Zarzio® (filgrastim) oraz opinii ekspertów klinicznych nie można jednoznacznie uznać, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo jego stosowania w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych nie różni się w sposób istotny od efektów preparatu Neupogen®. Niemniej w grudniu 2010 r. ukazała się publikacja¹¹ potwierdzająca fizykochemiczną i biologiczną porównywalność biopodobnego i oryginalnego filgrastimu.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego zastosowanie preparatu filgrastim może wywoływać bardzo częste i częste działania niepożądane, takie jak: nudności, wymioty, zwiększona aktywność GGT, LDH oraz fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie kwasu moczowego oraz uogólnione osłabienie, zmęczenie, ból głowy, zaparcie, biegunka, brak łaknienia, zapalenie błon śluzowych, ból w klatce piersiowej, bóle kostno-mięśniowe, kaszel, ból gardła, łysienie, wysypka skórna.⁸

Preparaty G-CSF, w tym lenograstim, filgrastim, pegfilgrastim mogą indukować bóle układu mięśniowo-szkieletowego o charakterze przejściowym (występujące w około 25-50% przypadków). Ból ten zwykle wykazuje małe lub średnie nasilenie, nie wymaga przerwania terapii i może być kontrolowany przy pomocy acetaminofenu.⁸

Filgrastim (podobnie jak lenograstim) został zakwalifikowany przez australijski Therapeutic Goods Administration do grupy leków, które były przyjmowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, bez zaobserwowania wzrostu ryzyka częstości zniekształceń lub innych szkodliwych skutków dla płodu ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały zwiększoną częstość występowania uszkodzeń płodu.¹²

W badaniach porównujących filgrastim z placebo do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem granulocytarnego czynnika wzrostu należały bóle kostne o małym lub umiarkowanym nasileniu. W badaniu Trillet-Lenoir V. et al., 1993 wystąpiły u 15% chorych otrzymujących G-CSF, natomiast w grupie kontrolnej - w przypadku 9% pacjentów. Nie wykazano jednak znamiennej różnicy między grupami. Inne działania niepożądane, jakie obserwowano u chorych włączonych do tych badań klinicznych (obejmowały: łysienie, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz biegunkę, gorączkę, niskie ciśnienie tętnicze krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zapalenie błony surowiczej, bóle stawów i/lub bóle mięśni, reakcje skórne w miejscu iniekcji, złe samopoczucie), określono, jako bezpośrednio związane z zastosowaną chemioterapią mielosupresyjną lub jako niezwiązane bezpośrednio z działaniem cytokiny.^{3,7}

Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania filgrastimu versus pegfilgrastim wskazują, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi wśród pacjentów u których podawany jest filgrastim lub pegfilgrastim były bóle kostne. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi. Inne działania niepożądane, które wystąpiły w tych dwóch grupach określone były jako wynik zastosowanej chemioterapii mielosupresyjnej lub choroby nowotworowej.⁷

Autorzy analizy dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili metaanalizę dla wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania filgrastimu w porównaniu z pegfilgrastimem w przypadku 2 punktów końcowych tj. częstości występowania bólów kostnych oraz wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Nie wykazała ona również istotnych statystycznie różnic odnośnie: ryzyka wystąpienia bólów kostnych i ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.³

Ocena bezpieczeństwa filgrastimu w porównaniu z pegfilgrastimem w populacji pediatrycznej wskazała: bóle kostne (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 ryzyk występowania niniejszych działań niepożądanych (odpowiednio $RR=1$ [0,26;3,88], $p>0,05$; $RR=0,57$ [0,20;1,51], $p>0,05$). W okresie 12 miesięcy po zakończeniu badania u 1 pacjenta z grupy leczonej pegfilgrastimem stwierdzono rozwój ostrej białaczki.³

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego była ocena z perspektywy płatnika zasadności ekonomicznej stosowania produktu filgrastim w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania w analizowanym wskazaniu pegfilgrastimu i lenograstimu.⁷

Przeprowadzono modelowanie zdarzeń dyskretnych (DES), które oparto na obserwacji poszczególnych osób należących do populacji pacjentów z nowotworem poddawanych chemioterapii (pojedynczo 200 osób; symulacja pierwszego rzędu). Obserwację 200 pacjentów powtórzono 1000 razy, za każdym razem zmieniając wartość wszystkich uwzględnionych w analizie parametrów niepewnych (symulacja drugiego rzędu). Na początku każdego etapu symulacji (podczas jednej z 1000 symulacji uwzględniających poszczególnych pacjentów z 200 populacji) pacjentowi przypisywane było rozpoznanie i schemat chemioterapii zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego. Przeprowadzono dwa warianty modelowania uwzględniające różny okres podawania filgrastimu i lenograstimu w profilaktyce pierwotnej i wtórnej gorączki neutropenicznej.⁷

Dane odnośnie użyteczności uzyskano z The Cost Effectiveness Analysis Registry Database (CEAR).⁷

Wyniki analizy świadczą, iż zastosowanie produktu filgrastim w celu skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości wystąpień gorączki neutropenicznej dominuje nad zastosowaniem lenograstimu oraz zostało zdominowane przez stosowanie produktu pegfilgrastim.⁷

Wyniki analizy farmakoekonomicznej świadczą, że uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastosowania produktu filgrastim w odniesieniu do produktu lenograstim w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej towarzyszą z perspektywy płatnika publicznego oszczędności wynoszące ok. 87,9 mln zł w ramach profilaktyki pierwotnej i ok. 33,8 mln zł w ramach profilaktyki wtórnej.⁷

Stosowanie ocenianej interwencji zostało zdominowane przez stosowanie pegfilgrastimu zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej profilaktyki gorączki neutropenicznej.⁷

Zastosowanie produktu pegfilgrastim w miejsce ocenianej interwencji towarzyszy wyższa skuteczność kliniczna oraz mniejsze koszty: oszczędności towarzyszące uzyskaniu roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia ocenianej interwencji przez schemat profilaktyczny uwzględniający podawanie pegfilgrastimu wynoszą: ok. 1 tys. zł i 10 tys. zł w przypadku zastosowania porównywanych produktów w ramach, odpowiednio: profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej.⁷

Na podstawie krzywych akceptowalności autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego uznali, iż stosowanie produktu pegfilgrastim jest bardziej zasadne ekonomicznie niż stosowanie

filgrastimu lub lenograstimu (wyższe prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wobec placebo przy każdej wartości maksymalnego kosztu uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu).⁷

Stosowanie produktu filgrastim w analizowanych wskazaniach wiąże się z prawdopodobieństwem kosztowej- użyteczności w odniesieniu do stosowania produktu pegfilgrastim wynoszącym: 21,5% w przypadku uwzględnienia podawania porównywanych produktów w profilaktyce pierwotnej i 9,5% w profilaktyce wtórnej (przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 106 tys. PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu).⁷

Stosowanie filgrastimu wiąże się z prawdopodobieństwem kosztowej- użyteczności w odniesieniu do stosowania lenograstimu wynoszącym 100,0% w przypadku uwzględnienia podawania porównywanych produktów w profilaktyce pierwotnej i 97,1% w profilaktyce wtórnej.⁷

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na istotne znaczenie zmiany okresu podawania czynników wzrostu granulocytów. Uwzględnienie warunków praktyki klinicznej dotyczącej okresu trwania profilaktyki z wykorzystaniem filgrastimu i lenograstimu spowodowało istotne obniżenie kosztu i skuteczności klinicznej ww. schematów profilaktycznych.⁷

Tym samym częściowo zmianie uległo wnioskowanie w odniesieniu do analizy podstawowej: oceniana interwencja nie została zdominowana przez stosowanie produktu pegfilgrastim w analizowanym wskazaniu.⁷

Na uwagę zasługuje fakt, iż stosowanie produktu filgrastim w ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej nawet przy uwzględnieniu charakterystycznego dla warunków praktyki klinicznej skróconego okresu podawania filgrastimu i lenograstimu nie jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania produktu pegfilgrastim, ale nadal dominuje nad stosowaniem produktu lenograstim.⁷

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o rezygnacji z finansowania ze środków publicznych stosowania filgrastimu w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej.⁷

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują, że realizacja „nowego scenariusza”, uwzględniającego brak finansowania filgrastimu ze środków publicznych, z wysokim prawdopodobieństwem, będzie wymagała dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.⁷

Dane przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia odnośnie wielkości populacji pacjentów leczonych filgrastimem, 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: 4292, 5590 oraz 6384 pacjentów.¹³

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego uwzględniającej charakterystyczny dla warunków aktualnej praktyki klinicznej krótki 7-dniowy okres podawania filgrastimu i lenograstimu w analizowanych wskazaniach sugerują, że wykluczenie stosowania filgrastimu 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: po ok. 22,2 mln zł (od minus ok. 5 mln zł do ok. 103 mln zł) kolejnych trzech latach od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.⁷

Wyniki wariantu uwzględniającego okres podawania filgrastimu i lenograstimu charakterystyczny dla badań klinicznych (średnio 11 dni) sugerują, że wykluczenie stosowania filgrastimu 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 po ok. 6,9 mln zł (od minus 12,6 mln zł do 46,7 mln zł) w kolejnych trzech latach od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.⁷

Należy zwrócić uwagę na szerokie przedziały określające zakres wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego co sugeruje, że wysokość dodatkowych nakładów finansowych po podjęciu decyzji o braku kontynuacji finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych nie może być precyzyjnie określona. Szczególnie dotyczy to wariantu odpowiadającego warunkom badań klinicznych, które oscylują między kilkunastoma milionami oszczędności a kilkudziesięcioma milionami dodatkowych nakładów finansowych.⁷

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.⁷

Szkocka agencja Lothian Joint Formulary (LJF) 2010 w oparciu o kryteria efektywności kosztowej, jako leki pierwszego wyboru w neutropenii u dorosłych pacjentów rekomenduje się zastosowanie lenograstimu oraz filgrastimu, natomiast w populacji pediatrycznej zaleca lenograstim.⁷

Rekomendacja kanadyjskiej Cancer Care Ontario (CCO, 2009) odwołuje się do wytycznych ASCO i EORTC. Filgrastim jest rekomendowany w profilaktyce wtórnej po epizodzie FN lub neutropenii powodującej opóźnienie kolejnego cyklu u pacjentów z nowotworem hematologicznym niewywodzącym się ze szpiku otrzymujących agresywną chemoterapię w celu leczniczym. Podobne zalecenia dotyczą raka sutka. Jakkolwiek udowodniono efektywność filgrastimu (zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej), potrzebna jest optymalna metoda doboru pacjentów do terapii. Do czasu stworzenia modelu predykcyjnego powikłań neutropenii, strategia oparta na oszacowaniu indywidualnego ryzyka związanego z pacjentem i zastosowaną chemoterapią jest najlepszą metodą pozwalającą na podjęcie decyzji w sprawie zastosowania profilaktyki pierwotnej G-CSF w codziennej praktyce.⁷

Committee to Evaluate Drugs z Kanady (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.⁷

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA, 1997) uważa, że leki z grupy G-CSF (filgrastim) zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia GN. Brak jest

dowodów potwierdzających korzystny wpływ na odpowiedź na chemioterapię i przeżycie całkowite. Zastosowanie G-CSF jest neutralne kosztowo przy ryzyku wystąpienia GN wynoszącym około 50% i może przynosić oszczędności w grupie wysokiego ryzyka (GN >50,9%).⁷

Australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 1993, 2002, 2008, 2009) finansuje filgrastim w ramach programu 100 Leków wysokospecjalistycznych. Na przestrzeni lat PBAC określił następujące wskazania kliniczne i ograniczenia dla finansowania filgrastimu: 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); pacjenci 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 niezróżnicowanym (stadium agresywne lub wymagające leczenia antracyklinami), HD po nawrocie, mięśniakiem oraz dzieci z nowotworem centralnego układu nerwowego.⁷

Francuska Haute Autorité de Santé (HAS, 2004) rekomenduje filgrastim jako lek stosowany m.in. w celu ograniczenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego). Skuteczność i bezpieczeństwo są podobne u dorosłych i dzieci. We wskazaniu tym filgrastim otrzymał kategorię „duży postęp terapeutyczny”. Filgrastim podawany jest podskórnie, po przeszkoleniu możliwe samodzielne podanie przez pacjenta.⁷

HAS w roku 2005 zarekomendował finansowanie filgrastimu ze środków publicznych na poziomie 100% we wskazaniach zgodnych z zarejestrowanymi. Lek ten pozwala zapobiegać zagrażającym życiu powikłaniom. Filgrastim jest lekiem pierwszego wyboru. Od czasu wprowadzenia na rynek, czynniki G-CSF mają taką samą strategię terapeutyczną.⁷

Równocześnie Prescrire (1995, 2006) wskazało umiarkowane efekty kliniczne G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) w neutropenii u pacjentów onkologicznych. G-CSF wykazują podobny stosunek korzyści do ryzyka. W pierwotnej profilaktyce neutropenii ich wykorzystanie uznaje się za uzasadnione wyłącznie w przypadku pacjentów, u których zmniejszy się częstość występowania GN i ryzyko hospitalizacji (pacjenci poddawani chemioterapii z >40% prawdopodobieństwem GN, pacjentów z ostrą białaczką, osób starszych, z neutropenią związaną z nowotworem, w złym stanie ogólnym lub w stadium zaawansowanej choroby nowotworowej). Podczas kontynuacji chemoterapii, w celu uniknięcia kolejnych epizodów neutropenii rekomenduje się zmniejszenie dawki lub częstotliwości (G-CSF jedynie w chemioterapii, która zwiększa przeżycie). G-CSF w leczeniu neutropenii zaleca się jedynie w przypadku GN i wysokiego ryzyka ciężkich infekcji, wymagających długiej hospitalizacji. Dotycząca filgrastimu rekomendacja z 1995r. podkreśla brak wykazanych korzyści dotyczących podstawowych kwestii klinicznych: czasu hospitalizacji związanej z poważnymi infekcjami, zwiększenia jakości życia i jego długości, wysoki koszt leku, wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa oraz możliwość stosowania off-label.⁷

Amerykańska agencja National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2010) ocenia preparaty G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim) jako zmniejszające ryzyko i czas trwania GN, hospitalizacji, antybiotykoterapii i.v. oraz śmiertelności związanej 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 ≥ 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 (lecnicza 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 filgrastimu w terapii GN jest kontrowersyjne (pegfilgrastim niezalecany), uzasadnione jedynie w obecności czynników ryzyka komplikacji związanych z infekcjami (sepsa, wiek ≥ 65 lat, ANC $<100\mu\text{L}$, przewidywana neutropenia >10 dni, zapalenie płuc lub inne udokumentowane infekcje, inwazyjna infekcja grzybicza, hospitalizacja, wcześniejszy epizod GN).⁷

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2006) podkreśla konieczność wyboru schematów chemioterapii o wysokiej skuteczności i możliwie niskim ryzyku GN, jeśli takie są 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 nieziarniczym, 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.⁷

Odnalezione rekomendacje kliniczne pochodzą z 16 instytucji z 9 krajów oraz 1 organizacji europejskiej. Określają populację docelową pacjentów, u których zastosowanie preparatów G-CSF (lenograstim, filgrastim, pegfilgrastim) jest zasadne, w odniesieniu do profilaktyki pierwotnej i wtórnej neutropenii i gorączki neutropenicznej oraz leczenia FN. Podkreślono wpływ w/w preparatów na skrócenie czasu trwania neutropenii, hospitalizacji oraz antybiotykoterapii, przy braku wpływu na całkowite przeżycie.⁷

Odnalezione rekomendacje finansowe pochodzą z 6 instytucji z 4 krajów. Są to 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.⁷

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24 listopada 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-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 – filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów oraz we wskazaniu mobilizacja komórek progenitorowych do krwi obwodowej, uzupełnionego pismami Ministra Zdrowia MZ-PL-460-8365-346/GB/10 z dnia 9 listopada 2010 r. oraz 12 stycznia 2011 r. znak: MZ-PL-460-8365-368/GB/11, modyfikującym zlecenie dotyczące produktu leczniczego Neupogen (filgrastim) w ten sposób, że wyłączono ze zlecenia wskazanie: mobilizacja komórek progenitorowych do krwi obwodowej. 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 5/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”.

Piśmiennictwo

¹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie 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. [redacted]

⁷ Raport AOTM-OT-0258. Filgrastym (Neupogen®) w skróceniu czasu trwania neutropenii i zmniejszeniu częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów

⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego

⁹ <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=16556>

¹⁰ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>

¹¹ Sörgel F, Lerch H, Lauber T. Physicochemical and Biologic Comparability of a Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factor with Its Reference Product. *Biodrugs*. 2010; 24(6): 347-357

¹²

¹² <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>

¹³ Dane z pisma NFZ