



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 5/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.
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”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadny dotychczasowy sposób finansowania świadczenia „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.”

Uzasadnienie stanowiska

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

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Filgrastym (Neupogen®) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, styczeń 2011”, nr AOTM-OT-0258.

Problem zdrowotny

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



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

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

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

Obecna standardowa terapia

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

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

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

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

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

Proponowana terapia

Neupogen® zawiera filgrastim, rekombinowany metionylowany G-CSF, który powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastim może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynoficznych i bazofili w stosunku do wartości początkowych. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastimem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy.³

Filgrastim zarejestrowany jest do stosowania 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 u 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 HIV, jeśli inne metody leczenia neutropenii nie mogą być zastosowane. Oceniany wniosek dotyczył wskazań rejestracyjnych poza stosowaniem w celu mobilizacji komórek progenitorowych do krwi obwodowej.^{3,4}

Pacjentom po chemioterapii cytotoksycznej, filgrastim podaje się w postaci wstrzyknięć podskórnych lub infuzji dożylnej codziennie, w dawce 5 µg na kilogram masy ciała na dobę a leczenie kontynuuje się aż do przeminienia 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 dożylnej lub podskórnej.³

Neupogen® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT porównujących filgrastim do placebo oraz pegfilgrastimu. Do analizy włączono również badania porównujące lenograstim do placebo, ale ze względu na wysoką heterogeniczność nie przeprowadzono porównania pośredniego z filgrastimem. Włączone badania RCT charakteryzowały się zróżnicowaną wiarygodnością, liczebnością próby oraz schematem dawkowania filgrastimu. Do analizy włączono również doniesienia wtórne oraz badania obserwacyjne.

W porównaniu do placebo, stosowanie profilaktyczne filgrastimu statystycznie istotnie obniżało ryzyko wystąpienia każdego obserwowanego punktu końcowego, m.in. wystąpienie FN i konieczności hospitalizacji, oraz istotnie skracało czas trwania neutropenii. Ponadto, stosowanie filgrastimu wiązało się z mniejszym ryzykiem redukcji stosowanych dawek leków cytotoksycznych oraz konieczności stosowania dożylnego antybiotyków.⁴

W porównaniu do placebo, stosowanie filgrastimu w terapii neutropenii nie wpływało na ryzyko hospitalizacji ani czasu trwania hospitalizacji.⁴

Porównania filgrastimu do pegfilgrastimu zaprojektowano jako badania typu „non-inferiority”, o różnicowanej liczebności i wiarygodności.⁴

Doniesienia wtórne sugerują porównywalną lub nieco lepszą od filgrastimu efektywność kliniczną pegfilgrastimu w profilaktyce FN, zwłaszcza w późniejszych cyklach chemioterapii.⁴ Doniesienia z badań obserwacyjnych wskazują na nieco wyższą efektywność kliniczną pegfilgrastimu w porównaniu do filgrastimu i lenograstimu w zakresie redukcji ryzyka rozwoju FN oraz ryzyka zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych ze względu na wystąpienie neutropenii. Nie obserwowano natomiast istotnej różnicy między preparatami G-CSF w odniesieniu do konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu FN oraz konieczności zastosowania dożylnej antybiotykoterapii w wyniku FN.⁴

Zestawienie badań oceniających efektywność kliniczną filgrastimu i lenograstimu miało ograniczoną wiarygodność i nie pozwala wnioskować o przewadze jednego z analizowanych preparatów G-CSF. W jednym, mało wiarygodnym RCT nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy filgrastimem i lenograstimem.⁴

Preparaty G-CSF mogą obniżać ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn, ryzyko zgonu z powodu wystąpienia infekcji związanych z neutropenią oraz ryzyko wystąpienia FN.⁵

W populacji pediatrycznej nie obserwowano istotnej różnicy w efektywności klinicznej pegfilgrastimu w porównaniu do filgrastimu.⁴

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 publikacja⁹ potwierdzająca fizykochemiczną i biologiczną porównywalność biopodobnego i oryginalnego filgrastimu.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, stosowanie filgrastimu wiąże się z bardzo częstym lub częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: nudności, wymioty, zwiększona aktywność GGT, LDH oraz fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie kwasu moczowego, uogólnione osłabienie, zmęczenie, ból głowy, zaparcie, biegunka, brak łaknienia, zapalenie błon śluzowych, ból w klatce piersiowej, bóle kostno-mięśniowe, kaszel, ból gardła, tysienie, wysypka skórna.³

Badania RCT, obserwacyjne oraz doniesienia wtórne wskazują, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem filgrastimu są bóle kostne. Podobne obserwacje dotyczą również innych preparatów G-CSF.⁴

Inne dane, obejmujące ok. 10 tys. pacjentów, wskazują na występowanie następujących działań niepożądanych: gorączka (13,60%), neutropenia (agranulocytoza; 13,22%), biegunka (7,30%), gorączka neutropeniczna (6,77%), trombocytopenia (6,66%), mdłości (6,26%), zmniejszenie liczby WBC (5,77%), pancytopenia (5,61%), obniżenie poziomu hemoglobiny (4,76%). Natomiast w terapii długoterminowej m.in: osteonecrosis, ból, choroby kości, neutropenie. W zdecydowanej większości przypadków (ok. 90%) działania te obserwowano przed upływem 1 miesiąca terapii.⁶

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, w postaci analizy użyteczności kosztowej stosowania filgrastimu w porównaniu do pegfilgrastimu i lenograstimu, oparta była na kontrowersyjnych założeniach dotyczących efektywności klinicznej analizowanych interwencji w profilaktyce pierwotnej i wtórnej FN. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnim. Zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej, schemat leczenia z zastosowaniem filgrastimu dominował (był tańszy odpowiednio o ok. 88 tys. zł i ok. 34 tys. zł, a także skuteczniejszy) nad lenograstimem oraz był zdominowany przez pegfilgrastim (był droższy i mniej skuteczny). Analiza

wrażliwości wykazała, że duży wpływ na wynik analizy podstawowej miał okres podawania filgrastimu i lenograstimu.⁴

Dla kontrastu, dostarczona przez producenta lenograstimu analiza minimalizacji kosztów wykazała, iż terapia lenograstimem jest tańsza od terapii filgrastimem o █████ PLN przy założeniu dawkowania lenograstimu 19,2 mln j.m./m²/dobę, natomiast przy dawkowaniu lenograstimu 5 µg/kg m.c./dobę terapia lenograstimem jest droższa od terapii filgrastimem o █████ PLN.

Przedstawiona analiza wpływu na budżet wskazywała, że zaprzestanie finansowania ze środków publicznych preparatu Neupogen® zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego o ok. 22,2 mln złotych lub o ok. 6,9 mln złotych rocznie w kolejnych trzech latach, w zależności od przyjętego średniego czasu podawania filgrastimu i lenograstimu (praktyka kliniczna – podawanie średnio przez 7 dni vs badania kliniczne – podawanie średnio przez 11 dni). Analiza wrażliwości wykazała duży wpływ długości terapii G-CSF na wynik analizy podstawowej.⁴

HAS i PBAC rekomendują finansowanie filgrastimu ze środków publicznych.^{7,8}

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

Dodatkowe uwagi Rady

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

Piśmiennictwo:

1. Kiełbiński i wsp. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk, 2009.
2. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte–colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy–induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2433–2453.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colonystimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21):3158-3167.
6. Baza eHealthMe (Real World Health Outcomes); <http://www.ehealthme.com/q/neupogen-side-effects-drug-interactions> (dostęp 20 stycznia 2011r.)
7. HAS Neupogen® 14 grudnia 2005
8. PBAC 1993-2009 Highly Specialised Drugs Program. filgrastim (Neupogen)
9. 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