



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 17/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), jako leku dostępnego w aptece na receptę.

Uzasadnienie

Lek Lonquex (lipegfilgrastym) został zarejestrowany w Unii Europejskiej procedurą centralną jako lek innowacyjny pod koniec ubiegłego (2013) roku i doświadczenia z jego stosowania są bardzo ograniczone. Uznając za dopuszczalne podawanie leku Lonquex w warunkach szpitalnych zapewniających bieżącą ocenę reakcji pacjenta na leczenie, Rada uważa zarazem podawanie tego leku pacjentom niehospitalizowanym za obarczone nieuzasadnionym ryzykiem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 8 listopada 2013) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Lonquex (lipegfilgrastimum) 6 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909991072469 jako lek dostępny w aptece na receptę: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Problem zdrowotny

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$. Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków. Neutropenię dzieli się na: łagodną (liczba granulocytów $1000-1500/\mu\text{l}$) umiarkowaną (liczba granulocytów $500-1000/\mu\text{l}$) i ciężką (liczba granulocytów $<500/\mu\text{l}$).

Opis wnioskowanej technologii medycznej



Produkt leczniczy Lonquex (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii; kod ATC: L03AA14) zawiera substancję czynną lipegfilgrastym będący kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetyleneuraminowego i N-acetylogalaktozaminy. Ludzki czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Lipegfilgrastym jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.

Alternatywne technologie medyczne

W populacji chorych z neutropenią u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na 3 potencjalne opcje terapeutyczne: pegfilgrastym, filgrastym oraz lenograstym, należące do grupy czynników stymulujących wzrost granulocytów (G-CSF). Niemniej jednak, ze względu na mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji wskazano pegfilgrastym. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena, czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje „nie gorszą” (non-inferiority) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania (Study XM22-02, Study XM22-03, Study XM22-04) porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (Study XM22-02, Study XM22-03) oraz placebo (Study XM22-04), dostępne podczas tworzenia AKL wnioskodawcy jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Po udostępnieniu materiałów i przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu wnioskodawcy zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów ww. badań do analizy głównej. Manuskrypt do badania Study XM22-03 został opublikowany w czasie końcowych prac nad raportem wnioskodawcy (Bondarenko 2013).

Badanie Study XM22-04 (porównujące lipegfilgrastym z placebo) wnioskodawca przedstawił w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, traktując jako dowód z zakresu analizy bezpieczeństwa.

Dane z nieopublikowanych badań uwzględnione w materiałach wnioskodawcy zawarte zostały również w raporcie oceny EMA procedura nr: EMEA/H/C/002556/0000, maj 2013 r.



Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Study XM22-03 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, liczby zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, hospitalizacji, antybiotykoterapii z powodu gorączki neutropenicznej z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia zaliczono: łysienie, nudności, astenię oraz neutropenię. Wyniki wskazują, iż lipegfilgrastym charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Zidentyfikowane na stronie EMA dane dot. bezpieczeństwa wskazują, że do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, niedokrwistość, hipokaliemia, ból głowy, reakcje skórne oraz ból w klatce piersiowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lonquex do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą bóle mięśniowo-szkieletowe. Bóle mięśniowo-szkieletowe mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie, są przemijające i można je zwalczyć u większości pacjentów standardowymi lekami przeciwbólowymi.

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych zaliczono natomiast: małopłytkowość, hipokaliemie, bóle głowy, reakcje skórne (rumień, wysypka) oraz bóle w klatce piersiowej. Należy podkreślić, że na wystąpienie małopłytkowości wpływa w znamienym stopniu stosowanie chemioterapii mielosupresyjnej.

Po stosowaniu preparatu Lonquex niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) obserwowano reakcje nadwrażliwości, takie jak alergiczne reakcje skórne, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i poważne reakcje alergiczne. Niezbyt często zgłaszano również występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc.

Po leczeniu LIPEGF mogą wystąpić odwracalne, łagodne lub umiarkowane zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej bez powiązanych efektów klinicznych. Jest to najprawdopodobniej związane z podwyższonym poziomem liczby neutrofilii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności lipegfilgrastymu (produkt leczniczy Lonquex, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych.

Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF. Ocenianą interwencją stanowi lek Lonquex (lipegfilgrastym, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Lek Lonquex należy do grupy długo działających G-CSF. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lonquex

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu leczniczego Lonquex (długo działający czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF) zawierającego lipegilgrastym, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Liczebność populacji docelowej obliczono z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).

[REDAKTOWANE]

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Lonquex, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym chemioterapią cytotoksyczną, przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018).

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0 nie ulega zmianie w horyzoncie analizy oraz scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0: grupa limitowa 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych i grupa limitowa 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W związku z tym, że Lonquex (lipegfilgrastym) został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej niedawno, tj. 25 lipca 2013 roku, nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania przedmiotowej technologii medycznej.

W związku z powyższym zestawiono rekomendacje dotyczące stosowania całej grupy leków, tj. czynników wzrostu granulocytów.

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych, wszystkie rekomendacje były pozytywne i rekomendowały stosowanie leków z grupy G-CSF u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia neutropenii.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4350-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), styczeń 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.