



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Filgrastym**  
**we wskazaniach:**  
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.5.2018

Data ukończenia: 7 września 2018 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AA</b>	Anemia aplastyczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AIN</b>	Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt (ang. autoimmune neutropenia of infancy)
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count)
<b>ALPS</b>	Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ang. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome)
<b>Auto-HSCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>ALG</b>	Globulina antylimfocytowa
<b>ARDS</b>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome)
<b>ATG</b>	Globulina antytymocytowa
<b>AWB</b>	Analiza Wpływu na Budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CML</b>	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)
<b>CMV</b>	Cytomegalowirus
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>CVID</b>	Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency)
<b>CVZ</b>	College Voor Zorgverzekeringen
<b>DACEHTA</b>	Danish Centre for Health Technology Assessment
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DMA</b>	Danish Medicines Agency
<b>Dz. U.</b>	Dziennik ustaw
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ES</b>	Zespół Evansa (ang. Evan's syndrome)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FN</b>	Gorączka neutropeniczna (ang. febrile neutropenia)
<b>G-CSF</b>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor)
<b>GLP-1</b>	Glukagonopodobny peptyd-1 (ang. glucagon-like-peptide-1)
<b>GM-CSF</b>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte-macrophage colony stimulating factor)
<b>GMMG</b>	Greater Manchester Medicines Management Group
<b>GR</b>	Gezondheidsraad
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)

<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>HR</b>	Współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)
<b>HSCT</b>	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem</i> )
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IECS</b>	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVA</b>	Acyduria izowalerianowa
<b>JCA</b>	Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (ang. juvenile rheumatoid arthritis)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MASCC</b>	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
<b>MDS</b>	Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes)
<b>MMA</b>	Acyduria metylomalonowa
<b>NAIN</b>	Autoimmunizacyjna neutropenia noworodków (ang. neonatal autoimmune neutropenia);
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NOS</b>	Newcastle Ottawa Scale
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBPCS</b>	Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells)
<b>PA</b>	Acyduria propionowa
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>rATG</b>	Królicza globulina antytymocytowa (ang. rabbit anti-thymocyte globulin)
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>SBU</b>	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
<b>SCN</b>	Ciężka wrodzona neutropenia (ang. severe congenital neutropenia)
<b>SCNIR</b>	Międzynarodowy Rejestr Ciężkiej Przewlekłej Neutropenii (ang. Severe Chronic Neutropenia International Registry)
<b>SCr</b>	Kreatynina osoczowa (ang. serum creatinine)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SLE</b>	Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

---

<b>TLV</b>	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WBC</b>	Liczba białych krwinek (ang. white blood cells)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>WZW</b>	Wirusowe Zapalenie Wątroby

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.1.1. Gorączka neutropeniczna.....	11
3.1.2. Anemia aplastyczna.....	12
3.1.3. Neutropenia wrodzona.....	13
3.1.4. Neutropenia nabyta.....	14
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>15</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	15
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	17
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>21</b>
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	27
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>29</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	29
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	29
7.2.1. Gorączka neutropeniczna.....	29
7.2.2. Anemia aplastyczna.....	30
7.2.3. Neutropenia wrodzona.....	30
7.2.4. Neutropenia nabyta.....	30
7.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej.....	35
7.2.6. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	37
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>42</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	42
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	43
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>44</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>47</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>49</b>
Strategie wyszukiwania publikacji – anemia aplastyczna .....	49
Strategie wyszukiwania publikacji – neutropenia/gorączka neutropeniczna.....	52

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2018-06-20  
PLA.4604.825.2017.3.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- filgrastimum

we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- filgrastym

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną filgrastym (filgrastimum), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających filgrastym**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713846	Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow, Middlesex HA1 4HF Wie ka Brytania
	5 amp.-strz.	5055565713860	
	7 amp.-strz.	5055565726068	
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713853	
	5 amp.-strz.	5055565713877	
	7 amp.-strz.	5055565726075	
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102500	Apotex Europe B. V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Holandia
	5 amp.-strz.	5909991102531	

Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102548	
	5 amp.-strz.	5909991102555	
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml	5 fiol.po 1 ml	5909990312214	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990830510	
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990830619	
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990904747	Hospira UK Limited Horizon Honey Lane Hurley Maidenhead SL6 6RJ Wie ka Brytania
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990904778	
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990904808	
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739387	Teva GmbH Graf-Arco-Straße 3 89079 Ulm Niemcy
	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739394	
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739448	
	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739455	
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687787	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687763	
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687848	
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687800	

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

- gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- anemia aplastyczna;
- neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 15 czerwca 2018 r. znak PLA.4604.825.2017.3.ISO (data wpływu do AOTMiT 19.06.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- filgrastym (filgrastimum)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- anemia aplastyczna;
- neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Z uwagi na fakt, że filgrastym był wcześniej przedmiotem oceny w Agencji w podobnym problemie decyzyjnym (opinie Rady Przejrzystości: październik 2013 r., grudzień 2013 r. oraz listopad 2015 r.), zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania - raportów nr AOTM-BP-434-5/2013 i AOTMiT-BOR-434-14/2015, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej,
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL i obwieszczenia MZ.

W poniższej tabeli zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

**Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji**

<b>Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych</b>	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych stwierdzono dodanie ostrzeżenia na temat możliwości występowania zapalenia aorty w wyniku stosowania filgrastymu.
<b>Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych</b>	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 nowych wytycznych klinicznych (tj. opublikowanych po 2015 r.): 5 dot. neutropenii/gorączki neutropenicznej w przebiegu leczenia nowotworów i 3 dla wskazania anemia aplastyczna. Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazania neutropenia wrodzona. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku w ocenianych wskazaniach.
<b>Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii</b>	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania: 1 badanie RCT i 2 badania obserwacyjne. Wszystkie badania dotyczyły wskazania neutropenia nabyta. Nie odnaleziono nowych dowodów w zakresie stosowania filgrastymu w gorączce neutropenicznej, neutropenii wrodzonej i anemii aplastycznej, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

<b>Sporządzenie oszacowań dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b>	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ i obwieszczenia MZ dla ocenianych wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 8 niniejszego opracowania.
--	---

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### 3.1.1. Gorączka neutropeniczna

###### Definicja

Gorączka neutropeniczna (FN, ang. febrile neutropenia), według Infectious Diseases Society of America (IDSA) definiowana jest jako temperatura w jamie ustnej  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  w pojedynczym pomiarze lub  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  utrzymująca się co najmniej godzinę, przy której liczba neutrofilów wynosi  $< 500/\mu\text{l}$  (lub przewidywany spadek do  $< 500/\mu\text{l}$  w przeciągu 48 godz.).

###### Epidemiologia

Gorączka neutropeniczna dotyczy 2-20% chorych poddawanych chemioterapii.

###### Etiologia

Zwykle związana z chemioterapią, czasami z zakażeniem (zwłaszcza wirusami: grypy, HIV, WZW) oraz sepsą bakteryjną.

###### Obraz kliniczny

U pacjentów z ciężką neutropenią objawy infekcji w zakresie badania podmiotowego i przedmiotowego mogą być słabo wyrażone. Należy monitorować chorego, ze szczególną uwagą na: błony śluzowe (jama ustna, odbył), obecność ewentualnych patologicznych zmian w zakresie skóry, objawy z zakresu dolnych dróg oddechowych, potencjalne zakażenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenia zatok oraz objawy z zakresu dróg moczowo-płciowych i przewodu pokarmowego. Miejsca te mogą zapoczątkować inwazję patogenów infekcyjnych. Badania te należy wielokrotnie powtarzać.

Jedynie w 1/3 przypadków udaje się zidentyfikować czynnik mikrobiologiczny gorączki neutropenicznej, a u 25% chorych zakażenie rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych. W około 40% przypadków mamy do czynienia z gorączką nieznanego pochodzenia.

U ponad 50% chorych na gorączkę neutropeniczną występuje jawne lub utajone zakażenie, a u co najmniej 20% chorych z liczbą neutrofilów poniżej  $100/\text{mm}^3$  bakteriemia, która pogarsza rokowanie. U osób z jałowymi posiewami krwi poważne powikłania dotyczą 10% (zgon 3%), podczas gdy u chorych z bakteriemią ryzyko powikłań wynosi 21%. Infekcja o etiologii gronkowcowej w przypadku niewłączenia pilnej antybiotykoterapii wiąże się ze złym rokowaniem – ryzyko zgonu 33-75% w ciągu 24-48 godzin. W ocenie ryzyka wystąpienia powikłań gorączki neutropenicznej (w tym zgonu) przydatna dla klinicysty jest skala MASCC (ang. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*), gdzie stwierdzenie liczby punktów  $\geq 21$  mówi o małym ryzyku zakażenia i powikłań u danego pacjenta.

###### Leczenie

Leczenie gorączki neutropenicznej zależy od oceny stopnia ryzyka. Podstawą leczenia są antybiotyki o szerokim spektrum działania stosowane w monoterapii albo w skojarzeniu. U chorych obciążonych dużym ryzykiem należy rozważyć zastosowanie wankomycyny.

###### Rokowanie

Gorączka neutropeniczna stanowi stan zagrożenia życia u chorych podczas leczenia cytostatycznego. Zakażenia w przebiegu neutropenii wymagają stosowania intensywnego leczenia.

Źródło: Szczeklik 2017, Raport AOTM-BP-434-5/2013, Krupa 2014

### 3.1.2. Anemia aplastyczna

#### Definicja

Anemia aplastyczna (AA, ang. *aplastic anaemia*, inaczej niedokrwistość aplastyczna) to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii (niedoboru wszystkich prawidłowych elementów morfotycznych krwi: erytrocytów, leukocytów i trombocytów).

#### Epidemiologia

Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln osób. Może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań około 30 r.ż.), z nieznaczną przewagą u płci męskiej. Najczęstsza postać wrodzona to niedokrwistość Fanconiego (1/100 000 urodzeń) dziedziczona autosomalnie recesywnie. Postacie nabyte występują najczęściej między 15. i 25. r.ż. i u osób >60 r.ż.

#### Etiologia

Najczęstszą przyczyną jest reakcja autoimmunologiczna limfocytów T skierowana przeciwko macierzystym komórkom krwiotwórczym. Do rzadszych przyczyn zaliczyć można wrodzoną wadę lub nabyte uszkodzenie tych komórek. Prowadzi to do zahamowania ich dzielenia się i różnicowania. Istnieją dwie postaci anemii aplastycznej. Wyróżnia się anemię aplastyczną: pierwotną (wrodzoną) oraz wtórną (nabytą).

Do etiologii **wrodzonej** AA (20% przypadków) zalicza się niedokrwistość Fanconiego, zespół Diamonda i Blackfana, zespół Dubowitza, rodzinną niedokrwistość aplastyczną. Ta postać wiąże się z predyspozycją do rozwoju zespołów mielodysplastycznych, białaczki i innych nowotworów w dzieciństwie.

Najczęstszą przyczyną **nabytej** postaci anemii aplastycznej (80% przypadków) jest reakcja autoimmunologiczna limfocytów T skierowana przeciwko macierzystym komórkom krwiotwórczym na skutek ekspozycji na promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne, leki o silnym działaniu mielosupresyjnym, zakażeń wirusowych, układowej choroby tkanki łącznej, grasiczaka, chorób krwi, ciąży.

#### Obraz kliniczny

AA może się rozwijać szybko (kilka dni) lub wolno (kilka tygodni do miesięcy). Objawy podmiotowe i przedmiotowe zależą od stopnia cytopenii krwii obwodowej:

- 1) objawy niedokrwistości i niedotlenienia narządów - zwykle duszność przy wysiłku fizycznym, osłabienie;
- 2) objawy neutropenii z gorączką, zwiększona skłonność do zakażeń;
- 3) objawy małopłytkowości.

Stwierdza się nieprawidłowości w badaniach morfologicznych:

- 1) krwi obwodowej - niedokrwistość normocytowa, normochromiczna; bardzo mała liczba retikulocytów (<10 000/ $\mu$ l); leukopenia z neutropenią (zazwyczaj <1500/ $\mu$ l); małopłytkowość (w ciężkich przypadkach <10 000/ $\mu$ l)
- 2) szpiku:
  - a) biopsja aspiracyjna - znacznie zmniejszona liczba komórek krwiotwórczych (<30%), zwiększone przestrzenie zawierające tkankę tłuszczową (stosunek liczby komórek tłuszczowych do krwiotwórczych >3), bez zmian nowotworowych; pozostałe komórki krwiotwórcze (głównie limfocyty i plazmocyty) o prawidłowym wyglądzie, znaczne zmniejszenie liczby megakariocytów
  - b) trepanobiopsja - obraz pstry, tj. nieliczne pola komórkowe na ubogokomórkowym tle.

#### Leczenie i rokowanie

Rokowanie oraz sposób leczenia bezpośrednio zależą od stopnia nasilenia zmian. Choroba może się rozwijać szybko, ale u wielu chorych przebieg jest stabilny przez wiele lat, a nawet może nastąpić samoistna poprawa.

Chorzy z AA w postaci nieciężkiej zwykle nie wymagają leczenia, a choroba nie stanowi zagrożenia dla ich życia. W ciężkich przypadkach duża śmiertelność w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy (bez leczenia). Ryzyko powikłań i zgonu koreluje ze stopniem cytopenii oraz słabo z komórkowością szpiku. Bez swoistego leczenia można się spodziewać zgonu 80% chorych z ciężką lub bardzo ciężką AA w ciągu 2 lat. Najczęstsze przyczyny zgonu to ciężkie zakażenia grzybicze lub sepsa bakteryjna. Dodatkowo AA może przejść w zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę lub PNH (napadowa nocna hemoglobinuria).

Postać ciężka i bardzo ciężka AA wymagają natychmiastowego specjalistycznego leczenia hematologicznego. Stosuje się leczenie przyczynowe oraz wspomagające.

Leczenie przyczynowe polega na alogenicznym przeszczepieniu szpiku, leczeniu immunosupresyjnym z zastosowaniem globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG), zwykle razem z cyklosporyną, cyklofosfamid w dużych dawkach oraz androgeny.

Leczenie wspomagające opiera się na przetoczeniach KKCz (koncentrat krwinek czerwonych) i KKP (koncentrat krwinek płytkowych), profilaktyce zakażeń bakteryjnych i grzybiczych w wybranych przypadkach (nie jest konieczna u wszystkich chorych; przy neutropenii < 200/ $\mu$ l uzasadnione jest podawanie p.o. chinolonu i azolowego leku przeciwgrzybiczego) oraz podawaniu czynników wzrostu G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów), które w ciężkich zakażeniach opornych na antybiotyki i leki przeciwgrzybicze przejściowo zwiększają liczbę neutrofilów. Nie zaleca się stosowania erytropoetyny.

Źródło: Raport AOTM-BP-434-5/2013, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.7>. – [data dostępu: 04.07.2018r.]

### 3.1.3. Neutropenia wrodzona

#### Definicja

Wrodzone neutropenie stanowią heterogenną grupę pierwotnych niedoborów odporności, których wspólną cechą jest stałe, znaczne zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych (< 0,5 G/l).

Oprócz izolowanej ciężkiej wrodzonej neutropenii (SCN, ang. *severe congenital neutropenia*) wyróżnia się liczne zespoły, których elementem może być neutropenia o różnym nasileniu.

Do wrodzonych neutropenii zaliczane są: agranulocytoza Kostmanna, zespół Shwachmana-Diamonda, przewlekła łagodna rodzinna neutropenia, neutropenia cykliczna, glikogenoza typ 1 b, kwasice organiczne - MMA, IVA, PA, niedokrwistość Fanconiego, zespół hiper-IgM typ I i III, hipoplazja chrząstkowo-włosowa, zespół Cohena, zespół Bartha, zespół Chediaka-Higashiego, zespół Griscellego, agammaglobulinemia Brutona, mielokateksja i zespół WHIM.

#### Epidemiologia

Według danych pochodzących z Międzynarodowego Rejestru Ciężkiej Przewlekłej Neutropenii (SCNIR, *Severe Chronic Neutropenia International Registry*) częstość występowania wrodzonej neutropenii waha się od 1 do 6 przypadków na milion osób.

#### Etiologia

Etiologia neutropenii różni się w zależności od jej rodzaju.

#### Obraz kliniczny

Wrodzoną neutropenię podejrzewa się zazwyczaj w okresie niemowlęcym na podstawie objawów klinicznych, wśród których dominują nawracające stany gorączkowe i infekcje; niejednokrotnie jednak choroba jest rozpoznawana w późniejszym okresie życia.

#### Leczenie

Codzienne podawanie G-CSF w dawkach farmakologicznych powoduje wzrost liczby granulocytów powyżej 1,0 G/l u 90-95% pacjentów. Wiąże się to ze zmniejszeniem zachorowalności oraz liczby hospitalizacji. Zazwyczaj początkowa dawka wynosi od 5  $\mu$ g/kg mc./dobę, ale w przypadku braku efektu dawkę można zwiększyć do 120  $\mu$ g/kg mc./dobę. Pacjenci nie reagujący na dawkę 120  $\mu$ g/kg mc./dobę są uznawani za odpornych na G-CSF.

#### Rokowanie

Przed erą rekombinowanych czynników wzrostu mniej więcej połowa dzieci umierała w pierwszym roku życia z powodu infekcji bakteryjnych, a w kolejnych latach śmiertelność sięgała 6-7% rocznie. Rokowanie uległo jednak dużej poprawie po wprowadzeniu G-CSF.

Źródło: Jasińska 2011

### 3.1.4. Neutropenia nabyta

#### Definicja

Neutropenia nabyta, zwykle łagodna i okresowa, może towarzyszyć przewlekłym chorobom zapalnym i autoimmunologicznym (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, sarkoidoza). Może przyjąć postać zespołu Felty'ego, w którym występuje cięższa postać neutropenii wraz ze splenomegalią w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

#### Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących tego wskazania.

#### Etiologia

Etiologia neutropenii różni się w zależności od jej rodzaju. Mogą się one rozwinąć w następstwie:

- 1) Przyjmowania leków - neutropenie polekowe;
- 2) Infekcji - neutropenie infekcyjne;
- 3) Niedoborów odporności - immunoneutropenie:
  - a) Alloimmunizacyjna – NAIN (ang. neonatal autoimmune neutropenia – autoimmunizacyjna neutropenia noworodków);
  - b) Autoimmunizacyjne:
    - Pierwotna – AIN (ang. autoimmune neutropenia of infancy – autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt);
    - Wtórne – w przebiegu ALPS (ang. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome - Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny), SLE (ang. systemic lupus erythematosus – toczeń rumieniowaty układowy), JCA (ang. juvenile rheumatoid arthritis - młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów), ES (ang. Evan's syndrome – zespół Evansa), CVID (ang. common variable immunodeficiency -pospolity zmienny niedobór odporności);
- 4) Zmniejszenia czynnej masy szpiku w wyniku:
  - a) białaczki, MDS (ang. myelodysplastic syndromes- zespoły mielodysplastyczne);
  - b) przerzutów nowotworów, chłoniaków;
  - c) cystynozy, osteomielosklerozy, idiopatycznej neutropenii;
- 5) Hipersplenizmu;
- 6) Niedożywienia;
- 7) Niedoboru witamin i mikroelementów: witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, miedzi;
- 8) Uszkodzenia szpiku przez chemikalia lub promieniowanie. [Klaudel-Dreszler 2004]

#### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny neutropenii nabytej różni się w zależności od jej rodzaju.

#### Leczenie

Głównym elementem terapii jest stosowanie G-CSF. Jednak często leczenie jest zbędne i zazwyczaj dotyczy przypadków nawracających lub ciężkich infekcji.

#### Rokowanie

W przypadku neutropenii polekowej śmiertelność określa się na 10%.

Źródło: Berliner 2004

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Do momentu ukończenia raportu nie otrzymano danych z NFZ.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną filgrastym. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest 6 leków, które posiadają różną liczbę prezentacji (od 3 do 6). Za wyjątkiem dwóch opakowań leku Zarzio (30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz/ po 0,5 ml i 48 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz/ po 0,5 ml) dostępnych jedynie w katalogu refundacji aptecznej oraz produktów leczniczych Neupogen, które są refundowane jedynie w katalogu chemioterapii, wszystkie niżej wymienione produkty zawierające filgrastym dostępne są zarówno w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności – ryczałt, jak i w katalogu chemioterapii (poziom odpłatności – bezpłatny) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Ponadto produkty zawarte w katalogu refundacji aptecznej są finansowane w ramach ocenianych wskazań off-label.

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających filgrastym

Nazwa handlowa	Accofil	Grastofil	Nivestim	Zarzio	Tevagrastim	Neupogen
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz.</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz.</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 7 amp.-strz.</li> <li>48 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz.</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz.</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 7 amp.-strz.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz.</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz.</li> <li>48 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz.</li> <li>48 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 mln j./0,2 ml – 5 amp.-strz.po 0,2 ml</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz.po 0,5 ml</li> <li>48 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz.po 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz/ po 0,5 ml</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz/ po 0,5 ml</li> <li>48 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz/ po 0,5 ml</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz/ po 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mln j./0,5 ml – 1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę</li> <li>30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę</li> <li>48 mln j./0,8 ml – 1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę</li> <li>48 mln j./0,8 ml – 5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>300 µg/ml – 5 fiol.po 1 ml</li> <li>600 µg/ml – 1 amp.-strz.po 0,5 ml</li> <li>960 µg/ml – 1 amp.-strz.po 0,5 ml</li> </ul>
Kod ATC	L03AA02					
Substancja czynna	filgrastimum					
Droga podania	Podanie podskórne lub dożylnie					
Dawkowanie	<p><u>Chemioterapia lekami cytotoksycznymi</u> Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej. Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii lekami cytotoksycznymi. U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem, przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów, nie jest zalecane.</p> <p><u>Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku</u> Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego. Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dawką filgrastymu należy dobrać w zależności od zmiany liczby neutrofilów (szczegóły w ChPL Accofil, Grastosil, Nivestim, Zarzio, Tevagrastim, Neupogen).</p> <p><u>Mobilizacja PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem autologicznych komórek PBPC:</u> Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów</p>					



Nazwa handlowa	Accofil	Grastofil	Nivestim	Zarzio	Tevagrastim	Neupogen
	<p>leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy. Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się z <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> do <math>&gt; 5,0 \times 10^9/l</math>. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.</p> <p><u>Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepieniem PBPC:</u></p> <p>W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie <math>4 \times 10^6</math> komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy.</p> <p><u>Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. severe chronic neutropenia SCN):</u></p> <p><i>Neutropenia wrodzona:</i> Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 µg/kg mc./dobę), jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.</p> <p><i>Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna:</i> Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.</p> <p><i>Dostosowanie dawki:</i> Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym <math>1,5 \times 10^9/l</math>. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe codzienne podawanie produktu. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę, w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak, by średnia liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy <math>1,5 \times 10^9/l</math> a <math>10 \times 10^9/l</math>. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki <math>\leq 2,4</math> mln j. (24 µg)/kg mc./dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 24 µg/kg mc./dobę u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią</p> <p><u>Pacjenci zakażeni wirusem HIV</u></p> <p><i>Odwroćenie neutropenii:</i> Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j. (1 µg)/kg mc./dobę, podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j. (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie (ANC <math>&gt; 2,0 \times 10^9/l</math>). W badaniach klinicznych u <math>&gt; 90\%</math> pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach. U niewielkiego odsetka pacjentów (<math>&lt; 10\%</math>) do przywrócenia prawidłowej liczby neutrofilów konieczne było zastosowanie dawki nieprzekraczającej 10 µg (1,0 mln j.m.)/kg mc. na dobę.</p> <p><i>Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów:</i></p> <p>Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku umożliwiającą utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j. (300 µg)/dobę. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości <math>2,0 \times 10^9/l</math>. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j. (300 µg)/dobę przez 1 do 7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej <math>2,0 \times 10^9/l</math>, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC <math>&gt; 2,0 \times 10^9/l</math> może być konieczne długotrwałe podawanie produktu.</p> <p><i>Zastosowanie u dzieci z ciężką przewlekłą neutropenią i chorobą nowotworową:</i></p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną.</p>					
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.</li> <li>- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.</li> <li>- Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPCs).</li> <li>- U pacjentów (dzieci lub dorośli) z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną lub idiopatyczną lub idiosyncrasyjną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC – ang. absolute neutrophil count) <math>\leq 0,5 \times 10^9/l</math> oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.</li> <li>- Leczenie przewlekłej neutropenii (ANC <math>\leq 1,0 \times 10^9/l</math>) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.</li> </ul>					
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji					
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Leki zawierające r-metHuG-CSF (filgrastym) powodują znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynoficznych i bazofilów w stosunku wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną					



Nazwa handlowa	Accofil	Grastofil	Nivestim	Zarzio	Tevagrastim	Neupogen
	aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.					
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow, Middlesex HA1 4HF Wielka Brytania	Apotex Europe B. V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Holandia	Hospira UK Limited Horizon Honey Lane Hurley Maidenhead SL6 6RJ Wielka Brytania	Sandoz GmbH Biochemiestrass e 10 A-6250 Kundl Austria	Teva GmbH Graf-Arco-Straße 3 89079 Ulm Niemcy	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
Dopuszczenie do obrotu	18 września 2014 r.	18 października 2013 r.	8 czerwca 2010 r.	6 lutego 2009 r.	15 września 2008 r.	26 października 2005 r.

Źródło: ChPL Accofil, ChPL Grastofil, ChPL Nivestim, ChPL Zarzio, ChPL Tevagrastim, ChPL Neupogen

### Komentarz Agencji

Z charakterystyk produktów leczniczych przedstawionych w powyższej tabeli wynika, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u noworodków, pacjentów chorych na neutropenię autoimmunologiczną, pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone, nie zaleca się również stosowania filgrastymu podczas ciąży (badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, istnieją doniesienia literaturowe wykazujące przenikanie filgrastymu przez łożysko kobiet ciężarnych). Filgrastymu nie należy podawać także pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki.

Należy zauważyć, że wskazania rejestracyjne leku Neupogen zaaprobowane przez FDA są nieco szersze niż wskazania dla produktów zawierających filgrastym obowiązujące w Polsce, gdyż obejmują również stosowanie filgrastymu u pacjentów poddanych intensywnej radioterapii w dawkach mielosupresyjnych.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające filgrastym były oceniane w 2013 r. i w 2015 r. w ramach zlecenia MZ dotyczącego stosowania filgrastymu w analizowanych wskazaniach. Zarówno w 2013, jak i w 2015 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancję czynną filgrastym. W uzasadnieniu dla tego stanowiska wskazano udokumentowaną skuteczność w analizowanych wskazaniach, która została potwierdzona przez wielu polskich ekspertów oraz międzynarodowe wytyczne. Należy wskazać, że w 2013 r. filgrastym oceniany był we wskazaniach nieco odmiennych niż obecnie rozpatrywane: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki > 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) – zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS). W poniższej tabeli zestawiono dotychczasowe oceny rozpatrywanej technologii.

Tabela 4. Dotychczasowe oceny produktów leczniczych zawierających filgrastym

Uchwała/Opinia/Stnowisko Rady Przejrzystości	Stanowisko / opinia / rekomendacja
Opinia Rady Przejrzystości Nr 229/2015 z dnia <b>16 listopada 2015 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: filgrastimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: filgrastimum w zakresie wskazań:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>anemia aplastyczna;</li> <li>neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u> W uzasadnieniu wskazano na udokumentowaną skuteczność filgrastymu w ocenianych wskazaniach stanowiącą podstawę opinii ekspertów i międzynarodowych rekomendacji praktyki klinicznej. Podkreślono znaczenie filgrastymu w zwalczaniu lub przeciwdziałaniu skutkom klinicznym neutropenii lub anemii aplastycznej bez względu na ich etiopatogenezę, z wyłączeniem stanów chorobowych wymienionych jako przeciwwskazania w ChPL.</p>

	<p>Podkreślono, że brak badań dotyczących wszystkich ocenianych wskaźników off-label związany jest z ugruntowaną pozycją czynników wzrostu kolonii granulocytów w praktyce klinicznej oraz małą liczebnością populacji docelowych. Na podstawie dostępnych dowodów stwierdzono wpływ filgrastymu na czas trwania neutropenii i ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz długość hospitalizacji.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 323/2013 z dnia <b>2 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastym w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastym w zakresie wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>• anemia aplastyczna;</li> <li>• neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>• neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL.</li> </ul> <p>Żadna z tych technologii nie powinna być sztywno ograniczana wiekowo, gdyż nie znajduje to uzasadnienia w praktyce klinicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Technologia będąca przedmiotem zlecenia ma udokumentowaną skuteczność we wskazaniach podanych we wniosku w stopniu stanowiącym podstawę wielu opinii polskich ekspertów i rekomendacji międzynarodowych dotyczących jej stosowania. Rada Przejrzystości dała temu wyraz również w „opinii nr 300/2013 z dnia 28 października 2013r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: filgrastym, pegfilgrastym, lenograstym w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”, w części dotyczącej stosowania ocenianej technologii stwierdzając, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty zawierające rozpatrywany czynnik pobudzający rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu lub przeciwdziałaniu skutkom klinicznym neutropenii lub anemii aplastycznej niezależnie od etiopatogenezy tych objawów, z wyłączeniem stanów chorobowych wymienionych jako przeciwwskazania w ChPL. Dostępność wielu preparatów zawierających substancję czynną umożliwia ich indywidualne stosowanie i dawkowanie u chorych zależnie od różnic w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów stosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć może małej liczebnie grupy chorych. Substancje należące do grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) są wzajemnie dla siebie komparatorami zależnie od parametrów klinicznych. Nie są znane technologie alternatywne.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2013 z dnia <b>28 października 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: filgrastym, pegfilgrastym, lenograstym w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie</b> ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancje czynne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Filgrastimum</u> we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS),</li> <li>2) <u>Lenograstimum</u> we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna;</li> <li>3) <u>Pegfilgrastimum</u> we wskazaniach: profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym.</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Przedmiotowe technologie mają udokumentowaną skuteczność w omawianych wskazaniach, w stopniu stanowiącym podstawę rekomendacji ich stosowania, wydanych przez wiele zaleceń międzynarodowych oraz polskich ekspertów. Rada 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 jednocześnie różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/2011 z dnia <b>31 stycznia 2011 r.</b> w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neupogen (filgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadny dotychczasowy sposób finansowania świadczenia „Neupogen (filgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.”</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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.</p>

Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Treść dokumentu
Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia <b>31 stycznia 2011 r.</b> w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastym (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 „filgrastym (Neupogen) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem 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.

Źródło: AOTMiT-BOR-434-14/2015

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

W ślad za poprzednimi raportami i w zgodzie z obowiązującymi wytycznymi za technologie alternatywne dla filgrastymu w ocenianych wskazaniach można uznać inne leki z grupy czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz leki z grupy czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) lub najlepsze leczenie wspomagające tj. brak leczenia czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów. Obecnie na polskim rynku nie ma zarejestrowanych GM-CSF. Wśród G-CSF innych niż filgrastym dostępne są pegfilgrastym (preparaty Neulasta) i lipegfilgrastym (preparat Lonquex). Oba leki zarejestrowane są jedynie do stosowania w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) i są refundowane w ramach katalogu chemioterapii w tym wskazaniu. Należy jednak zauważyć, że istnieje możliwość, że pegfilgrastym i lipegfilgrastym są stosowane w warunkach szpitalnych również w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z 29 sierpnia 2018 r., CHB leku Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6 ml (1 amp-strz.) wynosi 3169,53 PLN, a CHB Lonquex, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6 ml (1 amp-strz.) – 2532,08 PLN. Nie odnaleziono informacji o cenach pozostałych prezentacji leku Neulasta.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta klinicznego na temat stosowania filgrastymu w ocenianych wskazaniach. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Tadeusz Robak, Prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, wyraził swoje poparcie dla podtrzymania finansowania filgrastymu w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. Ekspert podkreślił, że wskazania te należą do chorób bardzo rzadkich – roczna zachorowalność  $< 1/100\ 000$ . Filgrastym podaje się w okresie czynnej, zagrażającej życiu infekcji w skojarzeniu z antybiotykoterapią, co ma na celu zwiększenie szansy na opanowanie infekcji. Jeśli po 10 – 14 dniach terapii nie nastąpi wzrost granulocytów, terapia jest przerywana.

Prof. Robak zwrócił uwagę, że w związku z wprowadzeniem preparatów biopodobnych, koszty leczenia filgrastymem *nie są obecnie zbyt wysokie*.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.07.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: „gorączka neutropeniczna”, „anemia aplastyczna”, „neutropenia wrodzona”, „neutropenia nabyta”, „febrile neutropenia”, „aplastic anaemia”, „congenital neutropenia”, „acquired neutropenia” i „granulocyte colony stimulating factors”. Odnaleziono 5 rekomendacji dla leczenia gorączki neutropenicznej/neutropenii oraz 3 rekomendacje dla leczenia anemii aplastycznej (AA). Nie odnaleziono rekomendacji dla neutropenii wrodzonej, opublikowanych po roku 2015.

Spośród wytycznych dot. gorączki neutropenicznej wszystkie dotyczyły pacjentów poddanych chemioterapii z powodu nowotworów. Tylko jedne wytyczne odnosiły się do pacjentów poddanych przeszczepieniu komórek macierzystych (FN CPG 2017), jednocześnie jednak ograniczały się do antybiotykoterapii i terapii przeciwgrzybiczej i nie uwzględniały stosowania G-CSF. Również wytyczne dot. postępowania ambulatoryjnego nie wymieniają G-CSF. W pozostałych przypadkach stosowanie G-CSF, w tym filgrastymu w zapobieganiu i leczeniu neutropenii/gorączki neutropenicznej jest zalecane. Jedynie rekomendacja NCCN 2018 wskazuje na odmienne postępowanie w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (CML – ang. chronic myeloid leukemia) i zespołów mielodysplastycznych (MDS). Czynniki wzrostu w przebiegu CML można zastosować w przypadku pacjentów z oporną neutropenią będącą wynikiem stosowania bosutynibu, dasatynibu, imatynibu, nilotynibu, ponatynibu. W pierwszej kolejności jednak należy odstawić lek wywołujący neutropenię i monitorować całkowitą liczbę neutrofilów. W MDS filgrastym nie jest zalecany jako rutynowa profilaktyka infekcji. Jego zastosowanie można rozważyć u pacjentów z neutropenią i nawracającymi lub opornymi infekcjami. W skojarzeniu z erytropoetyną G-CSF stosuje się w niektórych przypadkach anemii.

Wśród wytycznych dot. postępowania w anemii aplastycznej, tylko polskie wskazują możliwość zastosowania G-CSF (Praktyka Hematologiczna 2015). Natomiast w brytyjskiej rekomendacji BCSH 2016 zawarto informację, że G-CSF są zazwyczaj nieskuteczne w zwiększaniu liczby krwinek u pacjentów z AA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2018<sup>1</sup></b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów: <a href="https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&amp;GroupId=621">https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&amp;GroupId=621</a></p>	<b>Leczenie gorączki neutropenicznej/neutropenii</b>
	<p><u>Wytyczne dot. stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu u dorosłych pacjentów</u></p> <p>1. Profilaktyka w przypadku ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w wyniku chemioterapii: Pierwszy cykl chemioterapii – profilaktyka pierwotna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko wysokie &gt;20%: <b>G-CSF</b> – filgrastym/filgrastym-sndz/tbo-filgrastym/pegfilgrastym, brak wystarczających dowodów na stosowanie pegfilgrastymu (kategoria 1);</li> <li>• ryzyko umiarkowane 10 – 20%: <b>należy rozważyć G-CSF</b> w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta;</li> <li>• niskie &lt;10%: nie należy stosować G-CSF</li> </ul> <p>Drugi i kolejne cykle chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka neutropeniczna lub neutropenia wymagająca zmniejszenia dawki w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wcześniejsze stosowanie G-CSF: należy rozważyć redukcję dawki chemioterapii lub zmianę leczenia;</li> <li>○ brak wcześniejszego leczenia G-CSF: <b>należy rozważyć G-CSF</b> zgodnie z ww. kryteriami ryzyka;</li> </ul> </li> <li>• brak gorączki neutropenicznej lub neutropenii wymagającej zmniejszenia dawki w wywiadzie: nie należy stosować G-CSF.</li> </ul> <p><b>Filgrastym</b>, tbo-filgrastym i filgrastym-sndz są zalecane w dawkach 5 µg/kg dziennie* do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów nie wróci do normy (lub blisko normy). Leczenie rozpoczyna się dzień do 3-4 dni po ukończeniu chemioterapii i utrzymuje poprzez okres rekonwalescencji po osiągnięciu nadiru.</p> <p>Pegfilgrastym jest zalecany w dawkach 6 mg na cykl leczenia (<i>kategoria 1</i>), i powinien on być podawany dzień po chemioterapii (<i>kategoria 1</i>). W celach profilaktycznych zaleca się również stosowanie pegfilgrastymu w ramach dodatkowej pomocy przy chemioterapii (raz na 3 tygodnie) (<i>kategoria 1</i>).</p> <p>Profilaktyczne podawanie G-CSF pacjentom leczonym chemioterapią w połączeniu z radioterapią nie jest zalecane.</p> <p>2. Leczenie gorączki neutropenicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci otrzymujący obecnie lub wcześniej G-CSF w profilaktyce: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjenci otrzymujący codziennie filgrastym, filgrastym-sndz, tbo-filgrastym – <b>kontynuacja G-CSF</b>;</li> <li>○ pacjenci, u których zastosowano w ramach profilaktyki długo działający pegfilgrastym – nie należy stosować G-CSF (można rozważyć w przypadku przedłużającej się neutropenii).</li> </ul> </li> <li>• pacjenci, którzy nie stosowali G-CSF w profilaktyce: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak czynników ryzyka dla komplikacji związanych z infekcją – nie należy stosować czynników krwiotwórczych</li> <li>○ obecność czynników ryzyka dla komplikacji związanych z infekcją (sepsa, wiek &gt; 65 r.ż., całkowita liczba neutrofilów &lt; 100/µl, spodziewany czas trwania neutropenii &gt; 10 dni, zapalenie płuc lub inne infekcje, inwazyjne infekcje grzybicze, hospitalizacja w momencie gorączki, gorączka neutropeniczna w wywiadzie) – należy rozważyć zastosowanie czynników krwiotwórczych (filgrastym/filgrastym-sndz/sargramostim).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Filgrastym/filgrastym-sndz</b> należy podawać w dawkach 5 µg/kg dziennie* do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów nie wróci do normy (lub blisko normy).</p> <p>Sargramostym w badaniach klinicznych stosowano w dawce 250 µg/m<sup>2</sup> dziennie* do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów nie wróci do normy (lub blisko normy).</p> <p>W wytycznych wskazano odmienny sposób postępowania w przypadku następujących nowotworów: ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne.</p> <p><u>Wytyczne dot. postępowania w ostrej białaczce szpikowej</u></p> <p>Stosowanie czynników wzrostu można rozważyć jako część terapii wspomagającej w trakcie terapii po remisji. Ich stosowanie może zaburzać wyniki badania szpiku. Pacjenci nie powinni stosować GM-CSF lub G-CSF przez min. 7 dni przed badaniem szpiku pod kątem remisji.</p> <p>W przypadku ostrej białaczki promielocytarnej krwiotwórcze czynniki wzrostu nie powinny być stosowane w okresie indukcji. Ich stosowanie można rozważyć w wybranych przypadkach podczas konsolidacji (zagrożające życiu infekcje, objawy sepsy), jednak nie ma dowodów na profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu w tym okresie.</p>

<sup>1</sup> W rekomendacji poza filgrastymem wskazano również filgrastym-sndz i tbo-filgrastym, które są lekami biopodobnymi względem filgrastymu. Zgodnie z Stanowiskiem Ekspertów w Sprawie Zamiennictwa Leków, zaakceptowanym przez MZ, URPL i NFZ, nie ma „podstaw do podważania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lekami generycznymi i biopodobnymi”.

Źródło: [http://www.nfz-szczecin.pl/swiadczeniodawcy\\_news\\_1518\\_stanowisko\\_ekspertow\\_w\\_sprawie\\_zamiennictwa\\_lekow.htm](http://www.nfz-szczecin.pl/swiadczeniodawcy_news_1518_stanowisko_ekspertow_w_sprawie_zamiennictwa_lekow.htm) [data dostępu: 06.09.2018]



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<p><b>Wytyczne dot. postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej</b></p> <p>W pierwszej kolejności, w przypadku wystąpienia neutropenii należy odstawić lek wywołujący neutropenię i monitorować całkowitą liczbę neutrofilów, jeśli neutropenia ustąpi należy wznowić lek w tej samej dawce. Jeśli neutropenia się utrzymuje, zaleca się wznowienie leczenia z zastosowaniem niższej dawki.</p> <p><b>Czynniki wzrostu</b> można zastosować w przypadku pacjentów z oporną neutropenią będącą wynikiem stosowania bosutynibu, dasatynibu, imatynibu, nilotyribu, ponatynibu. Czynniki wzrostu należy stosować łącznie z lekiem wywołującym neutropenię.</p> <p><b>Wytyczne dot. postępowania w zespołach mielodysplastycznych</b></p> <p><b>G-CSF (filgrastym/filgrastym-sndz, tbo-filgrastym)</b> nie są zalecane jako rutynowa profilaktyka infekcji. Ich zastosowanie można rozważyć w przypadku pacjentów z neutropenią i nawracającymi lub opornymi infekcjami. W skojarzeniu z erytropoetyną G-CSF stosuje się w niektórych przypadkach anemii.</p> <p><b>Wytyczne dot. profilaktyki i leczenia infekcji związanych z występowaniem nowotworu złośliwego</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że należy rozważyć zastosowanie <b>G-CSF</b> lub GM-CSF w przypadku pacjentów hospitalizowanych i braku odpowiedzi, pogarszania się stanu klinicznego, uporczywej gorączki lub bakteriemii w trakcie antybiotykoterapii w przebiegu zapalenia tkanki łącznej, skóry, tkanek miękkich, infekcji związanych z urządzeniami dostępu naczyniowego, zmian pęcherzykowych, rozsiańskich zmian grudek lub innych oraz w przypadku występowania objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (kategoria 2B).</p> <p>Jeśli nie wskazano inaczej, rekomendacje mają kategorię 2A.</p> <p><b>Kategorie dowodów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Kategoria 1: Oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa.</i></li> <li>– <i>Kategoria 2A: Oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa.</i></li> <li>– <i>Kategoria 2B Oparta na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa.</i></li> </ul> <p>Źródło finansowania: NCCN</p>														
<p><b>ASCO-IDSA 2018 (Stany Zjednoczone)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dot. ambulatoryjnego postępowania w przypadku dorosłych pacjentów chorych na nowotwór złośliwy z gorączką i neutropenią</b></p> <p><b>Wytyczne nie wymieniają G-CSF.</b> Dotyczą pacjentów kwalifikujących się do leczenia ambulatoryjnego, tj. o niskim ryzyku komplikacji związanych z gorączką neutropeniczną. Postępowanie ogranicza się do empirycznej antybiotykoterapii. Zaleca się stosowanie fluorochinolonów (cyprofloksacyna lub lewofloksayna) w skojarzeniu z amoksycyliną z kwasem klawulonowym lub klindamycyną w przypadku alergii na penicyliny (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Wysoki</i></td> <td><i>Wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji (równowaga korzyści i szkód). Bardzo mało prawdopodobne by wyniki dalszych badań zmieniły skalę lub kierunek tego efektu.</i></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Umiarkowany</i></td> <td><i>Umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Mało prawdopodobne by wyniki dalszych badań zmieniły kierunek tego efektu, mogą jednak wpłynąć na jego skalę.</i></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Niski</i></td> <td><i>Niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Dalsze badania mogą zmienić skalę i/lub kierunek tego efektu.</i></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Niewystarczający</i></td> <td><i>Niewystarczające dowody by odzwierciedlić prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Dalsze badania mogą przynieść istotne informacje. Zasadnym jest wykorzystanie konsensusu ekspertów w celu wzbogacenia dowodów.</i></td> </tr> </table> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Silna</i></td> <td><i>Wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na silnych dowodach dla całkowitego efektu interwencji (korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach (brak lub nieznaczne różnice), braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badania oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Silna rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Umiarkowana</i></td> <td><i>Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na dobrej jakości dowodach dla całkowitego efektu interwencji, spójnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami, nielicznymi lub niewielkimi wątpliwościami dot. jakości badań oraz/lub zgodnym zdaniem większości ekspertów. Umiarkowana rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><i>Słaba</i></td> <td><i>Niewielka doza pewności, że rekomendacja wskazuje obecnie najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na ograniczonych dowodach dla całkowitego efektu interwencji, istotnych odstępstwach od spójności wyników, wątpliwościach odnośnie jakości</i></td> </tr> </table>	<i>Wysoki</i>	<i>Wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji (równowaga korzyści i szkód). Bardzo mało prawdopodobne by wyniki dalszych badań zmieniły skalę lub kierunek tego efektu.</i>	<i>Umiarkowany</i>	<i>Umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Mało prawdopodobne by wyniki dalszych badań zmieniły kierunek tego efektu, mogą jednak wpłynąć na jego skalę.</i>	<i>Niski</i>	<i>Niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Dalsze badania mogą zmienić skalę i/lub kierunek tego efektu.</i>	<i>Niewystarczający</i>	<i>Niewystarczające dowody by odzwierciedlić prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Dalsze badania mogą przynieść istotne informacje. Zasadnym jest wykorzystanie konsensusu ekspertów w celu wzbogacenia dowodów.</i>	<i>Silna</i>	<i>Wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na silnych dowodach dla całkowitego efektu interwencji (korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach (brak lub nieznaczne różnice), braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badania oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Silna rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i>	<i>Umiarkowana</i>	<i>Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na dobrej jakości dowodach dla całkowitego efektu interwencji, spójnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami, nielicznymi lub niewielkimi wątpliwościami dot. jakości badań oraz/lub zgodnym zdaniem większości ekspertów. Umiarkowana rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i>	<i>Słaba</i>	<i>Niewielka doza pewności, że rekomendacja wskazuje obecnie najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na ograniczonych dowodach dla całkowitego efektu interwencji, istotnych odstępstwach od spójności wyników, wątpliwościach odnośnie jakości</i>
<i>Wysoki</i>	<i>Wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji (równowaga korzyści i szkód). Bardzo mało prawdopodobne by wyniki dalszych badań zmieniły skalę lub kierunek tego efektu.</i>														
<i>Umiarkowany</i>	<i>Umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Mało prawdopodobne by wyniki dalszych badań zmieniły kierunek tego efektu, mogą jednak wpłynąć na jego skalę.</i>														
<i>Niski</i>	<i>Niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Dalsze badania mogą zmienić skalę i/lub kierunek tego efektu.</i>														
<i>Niewystarczający</i>	<i>Niewystarczające dowody by odzwierciedlić prawdziwą skalę i kierunek całkowitego efektu interwencji. Dalsze badania mogą przynieść istotne informacje. Zasadnym jest wykorzystanie konsensusu ekspertów w celu wzbogacenia dowodów.</i>														
<i>Silna</i>	<i>Wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na silnych dowodach dla całkowitego efektu interwencji (korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach (brak lub nieznaczne różnice), braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badania oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Silna rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i>														
<i>Umiarkowana</i>	<i>Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na dobrej jakości dowodach dla całkowitego efektu interwencji, spójnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami, nielicznymi lub niewielkimi wątpliwościami dot. jakości badań oraz/lub zgodnym zdaniem większości ekspertów. Umiarkowana rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i>														
<i>Słaba</i>	<i>Niewielka doza pewności, że rekomendacja wskazuje obecnie najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na ograniczonych dowodach dla całkowitego efektu interwencji, istotnych odstępstwach od spójności wyników, wątpliwościach odnośnie jakości</i>														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>badania oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Słaba rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ASCO</i></p>
<p><b>FN CPG 2017 (międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania w gorączce neutropenicznej u dzieci chorych na nowotwór złośliwy i pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych (HSCT)</u> Wytyczne dotyczą jedynie antybiotykoterapii i leczenia przeciwgrzybiczego. <b>Nie wymieniają G-CSF.</b> <i>Źródło finansowania: Canadian Institutes of Health Research, Garron Comprehensive Cancer Centre</i></p>
<p><b>ESMO 2016 (Europa)</b> ze względu na obszerność konfliktów interesów zostały one przedstawione na końcu dokumentu ESMO 2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gorączka neutropeniczna może być efektywnie zapobiegana za pomocą G-CSF. G-CSF są rekomendowane dla pacjentów otrzymujących chemioterapię i: z &gt;20% ryzykiem rozwinięcia gorączki neutropenicznej, u pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi i/lub u pacjentów &gt; 65 lat (I, A)</li> <li>2. Pacjenci z gorączką neutropeniczną powinni mieć ocenione ryzyko wystąpienia powikłań zwalidowanym narzędziem, takim jak skala MASCC (I, A)</li> <li>3. Pacjenci z gorączką neutropeniczną z niskim ryzykiem powikłań mogą być leczeni doustnymi antybiotykami w warunkach ambulatoryjnych, jeśli zapewni się odpowiednią obserwację (I, A)</li> <li>4. Pacjenci z gorączką neutropeniczną z wysokim ryzykiem powikłań powinni być hospitalizowani i leczeni bezzwłocznie antybiotykami o szerokim spektrum, pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani (I, A)</li> </ol> <p>W wytycznych wymieniono <b>filgrastymi i pegfilgrastym. Nie odniesiono się do możliwości zastosowania G-CSF w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych.</b></p> <p><u>Skala siły dowodów:</u> - I: Dowody z przynajmniej jednego, dużego badania randomizowanego z metodologią wysokiej jakości lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez niejednorodności <u>Skala siły rekomendacji:</u> - A: Silne dowody skuteczności ze znaczącymi korzyściami klinicznymi, silna rekomendacja <i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p><b>PTOK 2013 – aktualizacja 2015 r. (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dot. leczenia wspomagającego w nowotworach złośliwych</u> Zapobieganie neutropenii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka wtórna W przypadku wystąpienia FN po CTH (chemioterapia) można od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki przy użyciu <b>G-CSF</b>. Postacie pegylowane (pegfilgrastym i lippegfilgrastym) stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu (6 mg) wykonywanym po CTH (ok. 24 godziny). Postaci pegyloowanych nie powinno się stosować w przypadku prowadzenia CTH o częstotści kolejnych cykli mniejszej niż 14 dni. Stosowanie niepegyloowanych postaci <b>G-CSF (np. filgrastym)</b> rozpoczyna się między 24. i 72. godziną po zastosowaniu CTH (dawka 5 µg/kg z zaokrągleniem do pełnej ampułki) podskórnie, codziennie, do ustąpienia przewidywanego nadiru (zwykle ≥ 5–7 dni) oraz uzyskania prawidłowej lub nieznacznie zmniejszonej, ale ustabilizowanej liczby neutrofilów. Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu CTH. Profilaktyczne stosowanie <b>G-CSF</b> nie jest wystarczającym postępowaniem w przypadku obecności innych objawów niepożądanych o istotnym znaczeniu (np. małopłytkowości lub toksyczności narządowych), ponieważ nie zmniejsza ryzyka ich wystąpienia.</li> <li>• Profilaktyka pierwotna Pierwotne postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu <b>G-CSF</b> od pierwszego cyklu CTH. Wskazaniem jest konieczność stosowania CTH o teoretycznym ryzyku wystąpienia FN &gt; 20% lub zastosowanie CTH z ryzykiem wystąpienia FN 10–20% i obecność dodatkowych czynników ryzyka (np. wiek &gt; 65. rż., występowanie FN w trakcie wcześniej prowadzonej CTH, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku kostnym, przebyta radioterapia z objęciem dużego obszaru szpiku kostnego, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, płeć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby). Zastosowanie profilaktyki pierwotnej może być uzasadnione przy współistnieniu kilku spośród wymienionych czynników, zwłaszcza w przypadku leczenia o charakterze radykalnym. Zawsze należy rozważyć możliwości zmiany schematu CTH na mniej mielotoksyczny, odroczenia rozpoczęcia leczenia do czasu wyrównania stwierdzonych zaburzeń lub zredukowania dawek leków. Pierwotne postępowanie profilaktyczne nie jest uzasadnione w przypadku schematów CTH o niskim ryzyku wystąpienia FN. Sposób stosowania <b>G-CSF</b> jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach profilaktyki wtórnej.</li> </ul> <p>Leczenie gorączki neutropenicznej</p> <p>Jako najistotniejszy element terapii wskazano antybiotykoterapię empiryczną o szerokim spektrum działania. Zdecydowanie nie zaleca się rutynowego stosowania G-CSF w leczeniu wszystkich chorych. Dodanie <b>G-CSF</b> do antybiotykoterapii należy rozważyć w sytuacji, gdy: nie występuje odpowiedź na antybiotykoterapię; obecne jest ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub występują powikłania (posocznica, wstrząs septyczny); stwierdza się FN, mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu; współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek &gt; 65 lat, neutropenia &lt; 100/µl lub trwająca &gt; 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie FN w trakcie</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>hospitalizacji, wcześniejsze epizody FN).</p> <p><b>Wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania G-CSF w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych.</b> Wskazano natomiast, że w najnowszej metaanalizie dotyczącej oceny wpływu profilaktyki pierwotnej na ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych wskazano na nieznaczne zmniejszenie umieralności u chorych otrzymujących pierwotną profilaktykę (mimo większej częstości występowania ostrej białaczki lub zespołów mielodysplastycznych), ale efekt ten najprawdopodobniej zależy od założonej większej intensywności leczenia w wymienionych grupach (metaanaliza obejmowała badania dotyczące intensywnej CTH uzupełniającej w raku piersi wspomaganą G-CSF).</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i stopniu rekomendacji.</i></p>
<b>Anemia aplastyczna</b>	
<p><b>SYRHON 2017</b> <b>(Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dot. diagnozowania i leczenia anemii aplastycznej, niewydolności szpiku kostnego (BMF) i hipoplastycznych zespołów mielodysplastycznych (MDS)</u></p> <p>Oprócz transfuzji i antybiotykoterapii, główne opcje leczenia to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia immunosupresyjna (IST): globulina antytymocytowa (ATG) w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) – u około 2/3 pacjentów</li> <li>• przeszczepienie szpiku kostnego, znany również jako przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>haemopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT)</li> <li>• inne przyjęte terapie, takie jak androgeny i danazol</li> <li>• nowe terapie, które prawdopodobnie będą dostępne w leczeniu zarówno nabytej, jak i wrodzonej AA, takie jak eltrombopag i alemtuzumab</li> <li>• specyficzne nie-transplantacyjne terapie dla hipokomórkowej MDS</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci wymagają długotrwałej obserwacji ze względu na ryzyko nawrotu (w 30%) i późniejszych zaburzeń klonalnych, takich jak MDS/ostra białaczka szpikowa (u 15% pacjentów) i PNH (w 10%), po leczeniu ATG.</p> <p><b>Wytyczne nie wskazują możliwości zastosowania G-CSF.</b></p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i stopniu rekomendacji.</i></p>
<p><b>Praktyka Hematologiczna 2015</b> <b>(Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania w przypadku anemii aplastycznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAA – nieciężka anemia aplastyczna W pierwszej linii stosuje się obserwację, ewentualnie leczenie zachowawcze w postaci przetoczenia preparatów krwi, androgenów (np. danazol w dawce 400-800 mg/dobę, 3-mies. próba leczenia), erytropoetyny ± <b>G-CSF</b> (w zależności od rodzaju cytopenii, 3-mies. próba leczenia), próbę leczenia cyklosporyną A pod kontrolą stężenia. Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów.</li> <li>• SAA i VSAA – ciężka i bardzo ciężka anemia aplastyczna Podstawą leczenia pierwszej linii jest transplantacja alogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego (MRD allo-SCT) lub immunoablacja. U pacjentów w wieku &gt; 40-50 lat oraz młodszych niemających zgodnego dawcy rodzinnego, postępowaniem z wyboru jest immunoablacja: królicza globulina antytymocytowa (ATG, 2,5-3,75 mg/kg m.c. przez 5 dni) w osłonie metyloprednizolonu (1-2 mg/kg m.c. od 1. do 5. doby podawania ATG, następnie redukcja dawki – łącznie do 2 tyg.) + długotrwałe podawanie cyklosporyny A (od 1. doby ATG, w dawce 3-10 mg/kg m.c., tak aby osiągnąć w surowicy stęż. 200-300 mg/dl). W przypadku MDR allo-SCT kondycjonowanie u pacjentów &lt; 30 r.ż. opiera się najczęściej na wysokodawkowym cyklofosfamidzie (50mg/kg m.c. na dobę w dniach od -5. do -2.) i ATG. U osób starszych zaleca się kondycjonowanie o mniejszej intensywności, tj. fludarabina 120 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid (1200 mg/m<sup>2</sup> + ATG. Z uwagi na wysokie ryzyko choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zaleca się przeszczepienie szpiku, a nie komórek macierzystych z krwi obwodowej i dłuższe leczenie cyklosporyną A. Leczenie drugiej i kolejnych linii W razie niepowodzenia immunoablacji (≥3 mies. od pierwotnego leczenia), gdy pacjent nadal spełnia kryteria SAA lub VSAA, wskazane jest wykonanie MRD allo-SCT, jeśli pacjent ma zgodnego dawcę rodzinnego, jeśli nie istnieją przeciwwskazania do zabiegu. Jeżeli chory nie ma dawcy rodzinnego, należy przeprowadzić poszukiwanie w pełni zgodnego dawcy niespokrewnionego i w razie jego znalezienia wykonać przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Powtórna immunoablacja jest zalecana w przypadku braku zgodnego dawcy komórek krwiotwórczych lub gdy istnieją przeciwwskazania do transplantacji. Jeśli jest to możliwe, należy zastosować ATG odmiennego pochodzenia gatunkowego niż stosowana wcześniej. W szczególnych przypadkach można rozważyć także przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy haploidentycznego z podaniem wysokodawkowego cyklofosfamidu po transplantacji, jest to nadal opcja eksperymentalna.</li> <li>• Postępowanie u chorych opornych na leczenie (leczenie ratunkowe): W przypadkach opornych zaleca się <b>leczenie zachowawcze jak w NSAA.</b></li> <li>• Anemia aplastyczna zdiagnozowana w ciąży powinna być <b>leczona zachowawczo</b>, dopuszczalne jest stosowanie cyklosporyny A.</li> </ul> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i stopniu rekomendacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BCSH 2016</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. diagnozy i leczenia dorosłych pacjentów z anemią aplastyczną</u></p> <p>Terapia wspomagająca – główne zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Transfuzja krwi w celu polepszenia jakości życia (1A);</li> <li>2. Zalecana jest profilaktyczna transfuzja płytek krwi dla pacjentów ze stabilną AA, którzy otrzymują aktywne leczenie (1B). U pacjentów bez aktywnego leczenia transfuzja nie jest rekomendowana (2B);</li> <li>3. Pacjenci z przewlekłym krwawieniem stopnia <math>\geq 2</math> wg WHO wymagają zindywidualizowanego postępowania w zależności od objawów (2C);</li> <li>4. U pacjentów z AA, którzy są ciężko neutropeniczni, zalecana jest profilaktyka w postaci antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych na lokalnych zasadach (2B)</li> <li>5. Pacjenci z AA, którzy stosują terapie immunosupresyjną, powinni profilaktycznie otrzymać substancje antywirusowe, chociaż rutynowa profilaktyka przeciwko <i>Pneumocystis jirovecii</i> nie jest potrzebna (2C)</li> </ol> <p>Terapia immunosupresyjna (IST - ang. immunosuppressive therapy) – główne zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecny standardem IST pierwszej linii jest końska ATG (globulina anty-tymocytowa, ang. <i>anti-thymocyte globulin</i>) w połączeniu z cyklosporyną. (1A)</li> <li>2. IST jest rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku pacjentów z łagodną formą AA oraz u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką formą AA, którzy nie mają MSD (zgodny dawca rodzinny, ang. <i>matched sibling donor</i>) lub są w wieku <math>&gt; 35</math>-50 lat (1A)</li> <li>3. Drugi kurs ATG może być wskazany po niepowodzeniu pierwszego kursu (gdy pacjent nie ma UD - zgodnego dawcy nierodzinnego, ang. <i>matched unrelated donor</i>), lub w przypadku nawrotu po pierwszym kursie (1A);</li> <li>4. Stosowanie wysokich lub średnich dawek cyklofosfamidu (bez wspomagania komórek macierzystych) nie jest zalecane (1A).</li> </ol> <p>Przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) – główne zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MSD HSCT w początkowej fazie leczenia jest leczeniem z wyboru dla młodzieży i dorosłych pacjentów z ciężką formą AA, ale pacjenci w wieku 35-50 lat powinni być poddani badaniom w celu zdiagnozowania chorób współistniejących (1B)</li> <li>2. UD HSCT u dorosłych pacjentów powinno być wzięte pod uwagę w przypadku braku odpowiedzi na pierwszy kurs IST (1B)</li> </ol> <p>Osoby starsze z AA – główne zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczeniem z wyboru jest IST. ATG i cyklosporyna powodują szybszą poprawę, ale można rozważyć cyklosporynę w monoterapii lub oksymetolon (1B);</li> <li>2. Pacjentom z przeciwwskazaniami, nietolerującym lub odmawiającym IST powinno się zaoferować najlepszą terapię wspomagającą (1C);</li> <li>3. Eltrombopag jest zarejestrowany w leczeniu SAA opornej na IST lub pacjentów wcześniej intensywnie leczonych, którzy nie kwalifikują się do HSCT. Powinien być stosowany ze skrupulatnym długoterminowym monitorowaniem ewolucji klonalnej lub zgodnie z protokołem badań klinicznych (2B).</li> </ol> <p>Kobiety ciężarne z AA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podstawą leczenia jest terapia wspomagająca, której celem jest utrzymanie poziomu płytek <math>&gt;20 \times 10^9/l</math>, przy stosowaniu transfuzji płytek (1C)</li> </ol> <p>W wytycznych wskazano, że hematopoetyczne czynniki wzrostu, w tym <b>G-CSF są zazwyczaj nieskuteczne</b> w zwiększaniu liczby krwinek u pacjentów z AA. Uzyskano jednak obiecujące wyniki dot. stosowania eltrombopagu.</p> <p><u>Adaptacja wytycznych do populacji pediatrycznej – Samarasinghe 2017:</u></p> <p>Leczenie ciężkiej i bardzo ciężkiej AA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczeniem pierwszej linii w ciężkiej idiopatycznej AA powinno być MSD HSCT (1B);</li> <li>2. W przypadku braku MSD, jako terapię pierwszej linii należy rozważyć IST końską ATG i cyklosporyną (1A);</li> <li>3. Jako pierwszą linię terapii przy braku MSD można również rozważyć MUD HSCT (2C)</li> </ol> <p><u>Skala siły dowodów i rekomendacji:</u></p> <p>Stopnie rekomendacji wg GRADE (<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13623">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13623</a>)</p> <p>1A - Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości  1B - Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości  1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości  2A - Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości  2B - Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości  2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> źródła finansowania poszczególnych autorów zostały przedstawione na końcu dokumentu BCSH 2016.</p>

\*w zaokrągleniu do najbliższej wiekości fiołki określonej przez instytucję, w której leczy się pacjent  
Skróty: WIM – Wojskowy Instytut Medyczny, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, ASCO – American Society of Clinical Oncology, BCSH – British Society for Haematology, G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii

granulocytów (*ang. granulocyte colony stimulating factor*), MASCC – *ang. Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, IDSA – The Infectious Diseases Society of America; IST – terapia immunosupresyjna (*ang. immunosuppressive therapy*), PNH – napadowa nocna hemoglobinuria, AA – anemia aplastyczna (*ang. aplastic anemia*), HSCT - przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych (*ang. hematopoietic stem cells transplantation*), MSD- zgodny dawca rodzinny (*ang. matched sibling donor*), UD - dawca nierodzinny (*ang. unrelated donor*), ATG - globulina anty-tymocytowa (*ang. anti-thymocyte globulin*), CsA – cyklosporyna, HLA - antygenem leukocytów ludzkich (*ang. human leukocyte antigen*)

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających filgrastym w analizowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ– College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *filgrastim*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 05.09.2018 r. odnaleziono jedną rekomendację opublikowaną po 2013 r. (raport w 2015 r. nie zawierał przeglądu rekomendacji refundacyjnych) – kanadyjskiej komisji CADTH z 2016 r. Dotyczy ona jednak zastosowania leku Grastofil (filgrastym) w zakresie wskazań zbieżnych z zarejestrowanymi w Polsce. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku filgrastym

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>CADTH 2016 (Kanada)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci chorzy na nowotwór złośliwy stosujący chemioterapię mielosupresyjną;</li> <li>• Pacjenci z ostrą białaczką szpikową;</li> <li>• Pacjenci z nowotworem złośliwym otrzymujący chemioterapię mieloablacyjną przed przeszczepieniem szpiku;</li> <li>• Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią;</li> <li>• Pacjenci z infekcją ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja warunkowo pozytywna – Grastofil (filgrastym)</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest objęcie refundacją na warunkach podobnych do leku Neupogen (filgrastym) oraz zapewnienie znacznych oszczędności w stosunku do kosztów leczenia preparatem Neupogen. Rekomendację oparto na wynikach 4 badań I fazy i jednego badania III fazy wskazujących na podobieństwo między lekiem Grastofil a lekiem referencyjnym Neupogen. Wskazano również, że w przypadku pacjentów leczonych dotychczas preparatem Neupogen należy rozważyć zamianę na Grastofil, która powinna być poprzedzona dyskusją lekarza i pacjenta.</p>

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających filgrastym we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Wyszukiwanie przeprowadzono 27 i 28 sierpnia 2018 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączką neutropeniczną (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>anemią aplastyczną;</li> <li>neutropenią wrodzoną – w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>neutropenią nabytą – w przypadkach innych niż określone w ChPL</li> </ul>	Inna niż w kryterium włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Filgrastym	Inna niż w kryterium włączenia. Nie włączano badań, w których nie określono rodzaju podawanego G-CSF.
<b>Komparator</b>	Pegfilgrastym, lipofilgrastym lub inny	Nie zdefiniowano
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowania filgrastymu	Nie zdefiniowano
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne RCT z meta-analizą lub bez; RCT. W przypadku braku odnalezienia RCT zdecydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych.	Przeglądy systematyczne uwzględniające opisy przypadków, przeglądy niesystematyczne, beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji, serie przypadków, opisy przypadków, rekomendacje.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim, opublikowane po 6 listopada 2015 r.*	Nie zdefiniowano

\*data przeprowadzenia wyszukiwania w ramach raportu AOTMIT-BOR-434-14/2015

Za neutropenię nabytą w przypadkach innych niż określone w ChPL uznawano m.in. neutropenię u pacjentów poddanych leczeniu niemieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku. Kwalifikacji kondycjonowania zastosowanego w odnalezionych publikacjach jako niemieloablacyjnego lub mieloablacyjnego dokonywano na podstawie publikacji Atilla 2017, Gyurkocza 2014 oraz Atkins 2016.

### 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

#### 7.2.1. Gorączka neutropeniczna

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu dla wskazania gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL.

### 7.2.2. Anemia aplastyczna

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu dla wskazania anemia aplastyczna.

### 7.2.3. Neutropenia wrodzona

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu dla wskazania neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL.

### 7.2.4. Neutropenia nabyta

#### Charakterystyka badań

Dla wskazania: neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania spełniające kryteria włączenia: jedno randomizowane badanie kliniczno-kontrolne Aktas 2015 dot. leczenia sepsy u wcześniaków z neutropenią i dwa badania obserwacyjne: Poon 2017 w populacji pacjentów z neutropenią po przeszczepieniu nerki oraz Ye 2018 porównujące zastosowanie pegfilgrastymu i filgrastymu u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, u których w większości przypadków zastosowano kondycjonowanie niemieloablacyjne. Charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z neutropenią nabytą**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<b>Aktas 2015</b> Źródło finansowania: brak informacji Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.	<u>Typ badania:</u> randomizowane badanie kliniczno-kontrolne <u>Interwencja:</u> G-CSF (Neupogen*) w dawce 10 µg/kg m.c./dzień w 5% roztworze dekstrozy do czasu osiągnięcia ANC > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l plus empiryczna antybiotykoterapia <u>Komparator:</u> empiryczna antybiotykoterapia <u>Okres obserwacji:</u> 2-7 dni <u>Czas stosowania filgrastymu:</u> 1-4 dni (mediana 2 dni)	<u>Kryteria włączenia:</u> wcześniaki z neutropenią i sepsą potwierdzoną mikrobiologicznie lub z neutropenią i podejrzeniem sepsy, hospitalizowane w okresie styczeń 2008- styczeń 2010 w Szpitalu Zeynep Kamil Maternity and Children's Educational and Training Hospital w Stambule Sepsę diagnozowano, gdy w ciągu 24 h od zrandomizowania wystąpiły: <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączka (temperatura pod pachą ≥ 38 ° C 1 raz lub ≥ 37,5 ° C 2 razy oddzielone co najmniej 1 godzinę)</li> </ul> lub wystąpiły co najmniej 2 czynniki z poniższych, przy braku alternatywnego wyjaśnienia ich przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>słaba perfuzja;</li> <li>utrzymująca się kwasica metaboliczna (nadmiar zasad ≥ - 8 mM w ciągu 4 godzin pomimo podjęcia działań terapeutycznych);</li> <li>zwiększenie wentylacji lub dodatkowe zapotrzebowanie na tlen;</li> <li>≥25% zmniejszenie liczby płytek krwi w stosunku do wartości wyjściowej lub dolnej granicy normy</li> <li>utrzymujący się brak równowagi stężenia glukozy</li> <li>objawy ze strony układu pokarmowego (wzdęcia,</li> </ul>	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>krótkookresowa śmiertelność związana z sepsą występująca w okresie hospitalizacji.</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa występującej wcześniej neutropenii,</li> <li>toksyczność związana z filgrastymem,</li> <li>działania niepożądane związane z filgrastymem.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
		<p>krew w stolcu)</p> <p>Neutropenię definiowano jako ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzone wady rozwojowe,</li> <li>• infekcje wewnętrzne,</li> <li>• obrzęk płodu</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=56</p> <p>Liczebność grupy badanej: n=33</p> <p>Liczebność grupy kontrolnej n=23</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> pogarszający się stan kliniczny (neutropenia &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L przez &gt; 3 dni), z badania wykluczono 8 chorych</p>	
<p><b>Ye 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak finansowania</p> <p><i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne</p> <p><u>Interwencja:</u> filgrastym w dawce 5 µg/kg/dzień w infuzji podskórnej, rozpoczęcie terapii 5 dni po przeszczepieniu allo-HSCT</p> <p><u>Komparator:</u> pegfilgrastym w dawce 100 µg/kg w infuzji podskórnej, rozpoczęcie terapii 5 dni po przeszczepieniu allo-HSCT</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u> do momentu, gdy liczba neutrofilów ≥ 1.0 G/L przez 3 dni z rzędu lub pojedyncza liczba neutrofilów ≥ 10.0 G/L oraz liczba PLT ≥ 20.0 G/L przez 7 dni z rzędu (co stanowiło również definicję rekonstrukcji hematopoety)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 3 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Dzieci, które poddane były przeszczepieniu allo-HSCT w okresie od stycznia 2014 do maja 2017 roku w szpitalu Guangzhou Women and Children's Medical Center (Chiny) z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• talasemii</li> <li>• anemii aplastycznej</li> <li>• białaczki</li> <li>• mukopolisacharydozy</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> Leczenie przed przeszczepieniem obejmowało mieloablacyjną lub niemeloablacyjną supresję szp ku. Terapia mieloablacyjna prowadzona była z wykorzystaniem samej chemioterapii lub chemioterapii w połączeniu z radioterapią.</p> <p>Dodatkowo, pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać: przetaczanie składników krwi, antybiotyki, leki przeciwwirusowe.</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=86</p> <p>Liczebność grupy badanej: N=33</p> <p>Liczebność grupy kontrolnej N=53</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rekonstrukcja hematopoety (rozumiana jako liczba neutrofilów ≥ 1.0 G/L przez 3 dni z rzędu lub pojedyncza liczba neutrofilów ≥ 10.0 G/L oraz liczba PLT ≥ 20.0 G/L przez 7 dni z rzędu</li> <li>• powikłania związane z przeszczepieniem - gorączka neutropeniczna (rozumiana jako temperatura &gt; 38.4 st. Celsjusza jednorazowo lub &gt; 38.2 st. Celsjusza podczas 3 kolejnych pomiarów), reakcja przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD), krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego</li> <li>• częstość zdarzeń niepożądanych</li> </ul>
<p><b>Poon 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak finansowania</p> <p><i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne</p> <p><u>Interwencja:</u> filgrastym w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 µg/kg/dzień, n=13</li> </ul> <p>15 pacjentom zmodyfikowano dawki ze względu na złą odpowiedź na dawkę 5 µg/kg/dzień i otrzymywali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 5 µg/kg/dzień, n=7</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci po przeszczepieniu nerki leczeni filgrastymem w okresie od 1 września 2012 do 31 sierpnia 2015 r. w SUNY Downstate Medical Center.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powodzenie terapii przez 7 dni po wypisaniu ze szpitala</li> <li>• działania niepożądane związane z terapią filgrastymem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ infekcje</li> <li>○ ostry uraz nerki</li> <li>○ odrzucenie przeszczepu w następstwie podania filgrastymu</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 5 µg/kg/dzień, n=8</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u> terapię przerywano, gdy liczba leukocytów przekraczała &gt; 3 x 10<sup>9</sup> komórek/L (co stanowiło definicję powodzenia terapii)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak informacji</p>	<p><u>badania:</u> N=28</p>	

ANC – ang. *absolute neutrophil count*

\*filgrastym

### Ocena jakości badań włączonych do analizy

Jakość randomizowanego badania Aktas 2015 oceniono w skali Cochrane. W domenach: losowy przydział do grup, utajnienie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników badania i badaczy, zaślepienie oceny wyników badania, ryzyko błędu było niemożliwe do określenia, ze względu na brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji i zaślepienia. Ryzyko błędu oceniono jako niskie w odniesieniu do niepełnych danych na temat wyników oraz wybiórczego raportowania, ze względu na przedstawienie przez autorów wyników dla wszystkich punktów końcowych oraz informacji o chorych wykluczonych z badania. Ryzyko innych rodzajów błędów oceniono jako wysokie, m. in. ze względu na fakt, że autorzy badania opisują je jako kliniczno-kontrolne, tymczasem z publikacji wynika, że było to badanie eksperymentalne, a nie obserwacyjne.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r., jakość jednoramiennego badania Poon 2017 oceniono wg skali NICE. Badanie uzyskało 5/8 punktów (punkty odjęto za przeprowadzenie badania tylko w 1 ośrodku, brak opisu kryterium wykluczenia pacjentów z badania oraz brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy).

Obserwacyjne badanie Ye 2018 oceniono w skali NOS (ang. Newcastle Ottawa Scale) dla badań kohortowych. Uzyskało ono maksymalną liczbę punktów.

### Ocena skuteczności

#### Aktas 2015

W badaniu Aktas 2015 oceniano śmiertelność wcześniaków z neutropenią z współistniejącą sepsą potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym lub z podejrzeniem sepsy niepotwierdzonej mikrobiologicznie. Pacjenci w grupie badanej otrzymali filgrastym w dawce 10 µg/kg m.c./dzień oraz antybiotykoterapię, a pacjenci w grupie kontrolnej jedynie antybiotykoterapię. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane dla obu grup.

**Tabela 9. Skuteczność terapii G-CSF u wcześniaków z neutropenią i współistniejącą sepsą**

Punkt końcowy	Grupa badana N = 33	Grupa kontrolna N = 23	p-wartość
Śmiertelność (n)	10	6	NS
Czas do ustąpienia neutropenii (średnia +/- SD) [dnij]*	3 +/- 1,5	6 +/- 0,7	<b>IS, p&lt;0,001</b>
Czas do ustąpienia neutropenii u wcześniaków z sepsą potwierdzoną mikrobiologicznie (średnia +/- SD) [dnij]**	3,1 +/- 0,6	4,8 +/- 1,3	<b>IS, p=0,005</b>
Czas do ustąpienia neutropenii u wcześniaków z podejrzeniem sepsy (średnia +/- SD) [dn ]***	2,4 +/- 0,6	3,7 +/- 1,5	<b>IS, p=0,002</b>

\*Z opisu nie wynika czy wartość tego parametru obliczono dla N=33 i N=23 odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej, czy też dla populacji pomniejszonej o pacjentów, u których neutropenia nie ustąpiła przed zgonem. W publikacji podano również wyniki dla punktu końcowego: dzień ustąpienia neutropenii, uwzględniając pomniejszoną w ten sposób populację pacjentów. Grupa badana (N=30) średnia: 2,6 +/- 0,7, grupa kontrolna (N=20) średnia: 4,3 +/- 1,5, p<0,001.

\*\*W grupie badanej N=11, w grupie kontrolnej N=9

\*\*\*W grupie badanej N=22, w grupie kontrolnej N=14

Wyniki istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji uzyskano w odniesieniu do redukcji czasu do ustąpienia neutropenii, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy grupami. Całkowita liczba neutrofilów oznaczana drugiego i trzeciego dnia była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej. Nie zaobserwowano różnic w stosunku komórek niedojrzałych do komórek dojrzałych.



Autorzy publikacji wskazali na spójność uzyskanych przez nich wyników w zakresie znaczącego wzrostu całkowitej liczby neutrofilów w przypadku noworodków z układowymi infekcjami z wynikami innych opublikowanych badań dot. rhG-CSF (ang. *recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – 4/5 badań, na które powołano się w publikacji. Zwrócili również uwagę, że jedno badanie kliniczno-kontrolne wykazało redukcję krótkookresowej śmiertelności. Natomiast wyniki przeglądu Cochrane oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rhG-CSF w redukcji śmiertelności w przebiegu podejrzewanych lub potwierdzonych infekcji układowych, wskazują, że nie ma dowodów, które potwierdzałyby zasadność stosowania G-CSF lub GM-CSF u wcześniaków z podejrzeniem infekcji układowej w celu redukcji szybkiej umieralności i poprawy przeżycia do 14 dni po rozpoczęciu terapii. Natomiast analiza danych dla podgrupy niemowląt, które oprócz infekcji układowej wykazywały znaczną neutropenię wykazała istotną redukcję w śmiertelności do 14 dnia

#### Ye 2018

W badaniu Ye 2018 porównywano skuteczność filgrastymu i pegfilgrastymu w populacji dzieci po przeszczepieniu allo-HSCT. W przypadku większości pacjentów zastosowano kondycjonowanie niemieloablacyjne. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dla obu grup.

**Tabela 10. Wyniki porównania skuteczności filgrastymu i pegfilgrastymu w populacji dzieci po przeszczepieniu allo-HSCT**

Punkt końcowy	filgrastym	pegfilgrastym	p-wartość
Czas do rekonstrukcji liczby neutrofilów – dni (SD)	13,42 (2,31)	13,18 (2,87)	0,673
Czas do rekonstrukcji liczby płytek krwi – dni (SD)	13,82 (5,52)	12,92 (4,05)	0,390
Liczba leukocytów, (SD)	2,64 (1,58)	2,58 (1,48)	0,854
Procent neutrofilów, (SD)	72,15 (11,69)	75,66 (9,31)	0,150

Średni czas do rekonstrukcji liczby neutrofilów wyniósł 13,42 dni (SD 2,31) w grupie filgrastymu oraz 13,18 dni (SD 2,87) w grupie pegfilgrastymu. Liczba leukocytów w grupie filgrastymu wyniosła 2,64 G/L (SD 1,58) w tym 72,15% neutrofilów, natomiast w grupie pegfilgrastymu 2,58 G/L (SD 1,48) w tym 75,66 % neutrofilów (SD 9,13). Różnice między obiema grupami nie były istotne statystycznie. Porównanie mediany czasu do rekonstrukcji liczby neutrofilów pomiędzy grupami również nie wykazało różnic istotnych statystycznie (p=0,633).

Według autorów badania uzyskane przez nich wyniki dotyczące porównywalności skuteczności pegfilgrastymu i filgrastymu w rekonstrukcji hematopoetycznej i immunologicznej oraz zmniejszaniu ryzyka komplikacji potransplantacyjnych są spójne z wynikami wcześniejszych badań obejmujących dzieci z chłoniakami, białaczką i guzami litymi. Zwrócono uwagę, że dotychczas nie opublikowano RCT przeprowadzonego na dużą skalę, które wskazywałoby na większą skuteczność pegfilgrastymu w zakresie redukcji częstości występowania gorączki neutropenicznej i przyspieszenia rekonstrukcji liczby neutrofilów po przeszczepieniu HSCT, jednak zostało to wykazane w jednej metaanalizie.

#### Poon 2017

W jednoramiennym badaniu Poon 2017 oceniano skuteczność filgrastymu w przypadku neutropenii u dorosłych pacjentów po transplantacji nerki w odniesieniu do czasu do rekonstrukcji hematopoezy (ocenianego na podstawie osiągnięcia przez chorego liczby leukocytów (WBC – ang. *white blood cells*) na poziomie  $> 3,0 \times 10^9/L$ ). Standardowa dawka filgrastymu wynosiła 5 µg/kg/dzień, w przypadku złej odpowiedzi pacjenta dawkę tę modyfikowano. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 11. Punkty końcowe – zmienne ciągłe**

Badanie	Punkt końcowy	Średnia (zakres)
Poon 2017	czas do WBC $> 3,0 \times 10^9/L$ [dn]	3 (1 do 12)
	zmiana w WBC*, $\times 10^9/L$	5,15 (0,54 do 16,16)
	zmiana w SCr, mg/Dl	-0,17 (-1,25 do 0,82)

\*oceniana w okresie od przyjęcia do maksymalnej wartości w przebiegu 1 tyg. po wypisie

WBC – (ang. *white blood cells*) – liczba leukocytów, SCr – (ang. *serum creatinine*) – kreatynina osoczowa

**Tabela 12. Punkty końcowe – zmienne dichotomiczne**

Badanie	Punkt końcowy	n (%)
Poon 2017	ponowne przyjęcie	7 (25)
	• zakończone powodzeniem terapii	• 7 (100)

W badaniu wzięło udział 20 pacjentów, wystąpiło u nich 28 epizodów neutropenii. Czas od przeszczepienia nerki do wystąpienia neutropenii zawierał się w przedziale od 2 do 300 miesięcy (większość pacjentów otrzymała przeszczep do 12 miesięcy przed przyjęciem do szpitala z powodu neutropenii). Spośród 28 przypadków wystąpienia neutropenii, powodzenie przywrócenia liczby leukocytów do normy  $3 \times 10^9/L$  w ciągu 7 dni od wypisu ze szpitala udało się osiągnąć w 24 (86%) przypadkach. 2 z pozostałych 4 pacjentów zostało ponownie przyjętych do szpitala i poddanych dalszej terapii filgrastymem. W pozostałych 2 przypadkach powodzenie terapii odnotowano po 20 oraz 43 dniach od zakończenia terapii filgrastymem.

7 pacjentów przyjęto ponownie do szpitala z powodu nawrotu neutropenii (6 z nich miało 1 nawrót, 1 z nich miał 2 nawroty neutropenii). U wszystkich spośród tych pacjentów ostatecznie osiągnięto powodzenie terapii filgrastymem.

Autorzy badania Poon 2017 odnoszą się w swojej publikacji do istniejących już dowodów naukowych w badanej populacji. Podkreślają, że dane dotyczące stosowania G-CSF w populacji pacjentów po przeszczepach są ograniczone i pochodzą głównie z badań retrospektywnych. W jednym z badań, w którym 19 na 30 pacjentów z neutropenią po przeszczepie nerki otrzymało G-CSF, wyniki wskazywały na istotne skrócenie czasu trwania neutropenii o ok. 5 dni w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Kolejne badanie wykazało korzyści stosowania G-CSF podczas aktywnej infekcji cytomegalowirusem – pacjenci, u których wystąpiła neutropenia mogli kontynuować terapię gancyklowirem bez konieczności modyfikowania jego dawki.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania G-CSF w populacji pacjentów po przeszczepieniach, w świetle istniejących badań terapia ta była dobrze tolerowana i nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, co również dotyczy populacji pediatrycznej.

Dane dot. częstości występowania odrzucenia przeszczepów u pacjentów stosujących G-CSF nie są spójne. W 1 badaniu odnotowano 8 przypadków odrzucenia przeszczepu w ciągu 2 mies. od terapii G-CSF, nie można było jednak stwierdzić korelacji między poziomem leukocytów a wystąpieniem odrzucenia przeszczepu. W badaniu RCT dotyczącym terapii G-CSF u pacjentów po przeszczepieniu wątroby stwierdzono możliwy trend w kierunku zwiększenia ryzyka ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego biopsją w związku z podwyższonym poziomem komórek zapalnych. Natomiast badanie przeprowadzone w populacji chorych po przeszczepieniu serca z neutropenią sugeruje związek zmniejszonej częstości ostrego odrzucenia przeszczepu, z potencjalnie immunomodulującym działaniem G-CSF.

## Ocena bezpieczeństwa

### Aktas 2017

W badaniu Aktas 2017 nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z filgrastymem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie niemowląt z trombocytopenią między grupami.

### Ye 2018

W badaniu Ye 2018 bezpieczeństwo terapii filgrastymem (N=33) oceniano w porównaniu do terapii pegfilgrastymem (N=53).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do gorączki z nieznaną przyczyną oraz powikłań związanych z przeszczepieniem.

W odniesieniu do nasilenia bólu po podaniu podskórnym obu leków (ocenianego za pomocą skali Flacc<sup>2</sup> dla niemowląt oraz skali VAS<sup>3</sup>), wynik dla pegfilgrastymu wyniósł 3,06 (SD 0,41), a dla filgrastymu 25,18 (SD 6,22), co wskazuje na istotną statystycznie przewagę pegfilgrastymu w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

<sup>2</sup> skala Flacc - skala behawioralna i narzędzie oceny nasilenia bólu u małych dzieci i niemowląt. Ocenie podlega pięć parametrów (wyraz twarzy, ułożenie nóg, aktywność, płacz i możliwość ukojenia), których cząstkowe wyniki (od 0 do 2 punktów) są sumowane dając łączny wynik od 0 (brak bólu) do 10 (najsilniejszy ból). Wartość powyżej 3 punktów sugeruje konieczność podania leków przeciwbólowych. Źródło: Crellina D.J., Denise Harrisona D., Santamaria N., Bab b F. E Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use?

<sup>3</sup> VAS- (ang. *visual analogue scale*) - wizualna skala analogowa, Wewers M. E., Lowe N. K., A Critical Review of Visual Analogue Scales in the Measurement of Clinical Phenomena Researchin Nursing & Health, 1990, 13, 227-236

**Tabela 13. Punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa- zmienne dichotomiczne**

Badanie	Punkt końcowy	filgrastym, n (%)	pegfilgrastym, n (%)	p-wartość
Ye 2018	gorączka z nieznaną przyczyną	20 (60,61)	32 (60,38)	> 0,05
	powikłania związane z przeszczepem	9 (37,5)	10 (18,87)	> 0,05

**Tabela 14. Punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa - zmienne ciągłe**

Badanie	Punkt końcowy	filgrastym	pegfilgrastym	p-wartość
Ye 2018	nasilenie bólu	25,18 (SD 6,22)	3,06 (SD 0,41)	<0,001

Autorzy badania podają również, że w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (gorączki, wysypki, bólu stawów, bólu kości, biegunki), w obu grupach zaobserwowano jedynie łagodne zdarzenia niepożądane, a u żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach oraz istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

#### Poon 2017

Bezpieczeństwo terapii w badaniu Poon 2017 (N=28, nie stanowi to jednak liczby pacjentów włączonych do badania (20), a liczbę przypadków wystąpienia neutropenii) oceniano w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych, częstości odrzucenia przeszczepu, częstości wystąpienia współistniejących infekcji.

**Tabela 15. Punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa - zmienne dichotomiczne**

Badanie	Punkt końcowy	n (%)
Poon 2017	Zdarzenia niepożądane	1 (4)
	Odrzucenie przeszczepu po zakończeniu terapii	0 (0)
	Współistniejące infekcje przed podaniem filgrastymu <ul style="list-style-type: none"> <li>• w tym CMV <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 (7)</li> </ul> </li> </ul>	4 (14)
	Infekcje wynikające z terapii filgrastymem	0 (0)

skrót: CMV- cytomegalowirus

W 4 przypadkach pacjenci przyjęci do szpitala z neutropenią mieli współistniejące infekcje (2 przypadki infekcji CMV (cytomegalowirus)), 1 przypadek infekcji Klebsiellą, 1 przypadek infekcji parwowirusem). Nie odnotowano przypadków nowych infekcji po rozpoczęciu terapii filgrastymem.

Jedynym odnotowanym zdarzeniem niepożądany był 1 przypadek wystąpienia złego samopoczucia i bólu mięśni po podaniu filgrastymu.

Nie odnotowano przypadków odrzucenia przeszczepu lub znacznego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu po włączeniu terapii filgrastymem.

### 7.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo filgrastymu w omawianych wskazaniach. Analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Odnaleziono badanie RCT obciążone jest wieloma ograniczeniami. Pozostałe badania stanowiły badania retrospektywne obserwacyjne (z grupą kontrolną oraz jednoramienne). Nie odnaleziono dowodów dla wskazań: neutropenia wrodzona, gorączka neutropeniczna (inne niż określone w ChPL) i anemia aplastyczna, spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Jednocześnie, niejednoznaczne określenie wskazań stanowiących przedmiot oceny (neutropenia nabyta nie stanowi pojedynczej jednostki chorobowej) utrudnia przeprowadzenie kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa filgrastymu zgodnej ze zleceniem.

Dla pozostałych wnioskowanych wskazań nie odnaleziono badań eksperymentalnych ani obserwacyjnych, jedynie pojedyncze opisy przypadków, które ze względu na niski poziom wiarygodności nie zostały włączone do niniejszej analizy.

Populacje oraz stan kliniczny chorych z badań włączonych do niniejszej analizy znacznie się od siebie różnią (noworodki z sepsą i neutropenią, osoby dorosłe z neutropenią po przeszczepieniu nerki, dzieci z neutropenią po niemieloablacyjnej supresji szpiku przed przeszczepieniem allo-HSCT), co uniemożliwia syntezę wyników.

We włączonych badaniach nie podano kryteriów wykluczenia pacjentów z badania.

Ponadto należy zaznaczyć, że badania odnalezione dla większości wskazań dotyczyły małych populacji.

## 7.2.6. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo zdecydowano o przedstawieniu wyników badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, w których stosowano filgrastym we wskazaniu neutropenia nabyta. W tabeli zestawiono wyniki przeglądów systematycznych opisów przypadków i serii przypadków: Myles 2017 i Lally 2017 dot. stosowania filgrastymu u chorych, u których ponownie zastosowano klozapinę po jej odstawieniu z powodu wystąpienia neutropenii. Poniżej opisano również badanie eksperymentalne Burt 2018 przeprowadzone w populacji chorych na zależnego od kortykosteroidów toczenia rumieniowatego układowego, poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi obwodowej oraz badania obserwacyjne Kocherlakota 2017 (niemowlęta z neutropenią i martwiczym zapaleniem jelita) i Zoso 2016 (pacjenci z neutropenią po zabiegu przeszczepienia wysp trzustkowych). W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa opisano wyniki badania Kobayashi 2017.

**Tabela 16. Wyniki opracowań wtórnych**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
<p><b>Myles 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Autorzy badania zadeklarowali brak finansowania.  <u>Konflikt interesów:</u>            2 autorów badania zadeklarowało potencjalny konflikt interesów.</p>	<p><b>Cel:</b> zbadanie aktualnej praktyki, bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania G-CSF u pacjentów podejmujących terapię klozapiną, którzy odstawili ją z powodu neutropenii po jej podaniu</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</b>            MEDLINE, EMBASE, Scopus, Google Scholar (do września 2016 r.)</p>	<p><b>Populacja:</b> brak ograniczeń wiekowych, chorzy u których ponownie zastosowano klozapinę po jej odstawieniu z powodu wystąpienia neutropenii</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> brak</p> <p><b>Punkty końcowe:</b>            kontynuacja terapii klozapiną, liczba białych krwinek <math>&gt; 3.0 \times 10^9/L</math> i bezwzględna liczba neutrofilów <math>&gt; 1.5 \times 10^9/L</math>, zdarzenia/działania niepożądane</p> <p><b>Metodyka badań:</b>            badania eksperymentalne i obserwacyjne, opisy przypadków, opisy serii przypadków</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 16 publikacji: 6 opisów serii przypadków, 10 opisów przypadków;            brak włączonych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 32</p> <p><b>Dawkowanie</b> średnia dawka tygodniowa (SD): 680 µg/tydzień (710,6)</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> od 1 mies. do 48 mies. (w niektórych przypadkach nie określono)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Populacje w badaniach podzielono na dwie grupy: przyjmujących filgrastym „profilaktycznie” przy powrocie do terapii klozapiną (bez względu na poziom neutrofilów) oraz przyjmujących filgrastym w razie wystąpienia neutropenii po powrocie do terapii klozapiną. Powodzenie wznowienia terapii klozapiną w pierwszej grupie nastąpiło w 70% przypadków (n=16), z czego w 25% przypadków (n=4) nastąpił nawrót neutropenii bez konieczności przerwania terapii klozapiną. W przypadku drugiej grupy pacjentów powodzenie terapii wystąpiło w 100% przypadków (n=7), łagodne działania niepożądane wystąpiły w 71% przypadków (n=5), jednak nie skutkowały one koniecznością przerwania terapii klozapiną. Należy zwrócić uwagę na istotne różnice w liczebności pomiędzy obiema grupami.</p> <p>Nie zaobserwowano klinicznych lub laboratoryjnych predyktorów powodzenia powrotu do terapii klozapiną, jednakże zauważono, że większa szansa zakończenia sukcesem powrotu do leczenia klozapiną występuje u pacjentów z cięższą postacią neutropenii. Pacjenci otrzymujący jednocześnie sole litu charakteryzowali się mniejszym powodzeniem powrotu do terapii klozapiną niż ci bez leczenia współistniejącego. Najczęściej opisywana dawka filgrastymu to 150-480 µg stosowana od 1x dziennie do 3x w tygodniu.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wstępne dane sugerują, że stosowanie G-CSF jest bezpieczne i skuteczne w ułatwieniu ponownego stosowania klozapiny</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
<p><b>Lally 2017</b> <b>Źródło finansowania:</b> finansowany przez NIHR Biomedical Research Centre, Maudsley NHS Foundation Trust, King's College London</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> Autorzy badania zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> określenie skuteczności G-CSF w umożliwieniu ponownego podjęcia terapii klozapiną, odstawionej z powodu wystąpienia neutropenii, określenie klinicznych predyktorów zakończonego sukcesem podjęcia terapii klozapiną, wyników bezpieczeństwa i strategii podawania G-CSF</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy</b> (limit czasowy): MEDLINE (od 1966 do października 2016) EMBASE (od 1988 do października 2016) PsycINFO (od 1967 do października 2016)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci powracający do terapii klozapiną po 1 lub więcej epizodach neutropenii spowodowanej klozapiną, przyjmujący jednocześnie G-CSF regularnie lub w razie potrzeby</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> brak</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono</p> <p><b>Metodyka badań:</b> opisy przypadków, opisy serii przypadków, retrospektywne i prospektywne badania kohortowe, badania przekrojowe, badania kliniczno-kontrolne, randomizowane badania z grupą kontrolną</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17 publikacji (opisy przypadków, opisy serii przypadków, pojedyncze przypadki zaczerpnięte z większych badań kohortowych)</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> od 3 do 63</p> <p><b>Dawkowanie:</b> najczęściej 150-480 µg codziennie lub 3x w tydzień</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> W większości przypadków ponad 1 rok</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> 76% opublikowanych opisów przypadków wskazuje na zakończone sukcesem kontynuację terapii klozapiną (podanie G-CSF w razie potrzeby).</p> <p>Skuteczniejszą strategią odnośnie podawania G-CSF było stosowanie ich w razie potrzeby, w przypadku profilaktycznego podania G-CSF sukces terapeutyczny odnotowano w 70% przypadków.</p> <p>U pacjentów, u których ponowne podjęcie terapii klozapiną zakończyło się niepowodzeniem, nawrót neutropenii wystąpił średnio po 5.5 tygodnia.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Skojarzone stosowanie klozapiny z G-CSF może umożliwić ponowne podjęcie terapii klozapiną, przerwanej z powodu neutropenii.</p>



### Kocherlakota 2017

Wpływ filgrastymu na niemowlęta z neutropenią oceniany był także w badaniu Kocherlakota 2017 r., które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy, ze względu na badany wpływ terapii łączonej G-CSF oraz dożylnych immunoglobulin i standardowej terapii (grupa badana) w porównaniu ze standardową terapią (grupa kontrolna). W skład standardowej terapii wchodziły w razie potrzeby: płyny dożylnie, dożylnie wsparcie żywieniowe, antybiotyki, tlen, wentylacja mechaniczna, dopamina lub dobutamina, interwencje chirurgiczne oraz inne standardowe interwencje, które prowadzący neonatolog uznał za konieczne.

Do badania włączono 62 niemowlęta o bardzo małej masie urodzeniowej z martwiczym zapaleniem jelita w skali Bell<sup>4</sup> II lub więcej. Częstość występowania neutropenii wynosiła: 10 z 27 niemowląt w grupie badanej oraz 3 z 35 niemowląt w grupie kontrolnej ( $p > 0,02$ ). Po 3 dniach terapii łączonej G-CSF oraz dożylnymi immunoglobulinami, w grupie badanej wzrosła zarówno bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jak i liczba leukocytów (WBC), podczas gdy w grupie kontrolnej oba te parametry zmalały (autorzy badania nie podają konkretnych wartości). Należy mieć na uwadze, że różnica w liczebności niemowląt z neutropenią w obu porównywanych grupach była istotna statystycznie.

### Zoso 2016

Filgrastym stosowany był także u pacjentów z neutropenią po zabiegu przeszczepienia wysp trzustkowych, co opisano w badaniu Zoso 2016. 7 z 44 pacjentów przyjmowało filgrastym, a 9 z 44 filgrastym w połączeniu z eksenatydem (agonista GLP-1 – ang. *glucagon-like-peptide-1* - glukagonopodobny peptyd-1 - zwiększający wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy). Autorzy badania zauważyli poprawę przeżycia przeszczepu w porównaniu z brakiem terapii: w przypadku monoterapii filgrastymem 57% przeżycie (HR 0,29; 95% CI (0,08; 1,10)  $p = 0,0680$ ) oraz 66% przeżycie w przypadku terapii łączonej eksenatyd i filgrastym (HR 0,23; 95% CI (0,06; 0,88);  $p = 0,0324$ ) przy 7% przeżyciu pacjentów, u których nie stosowano tych terapii. Okres obserwacji wg danych przedstawionych na wykresie wynosił od ok. 9,5 do 13 lat. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej z dostosowaniem pod względem objętości przeszczepionych wysp trzustkowych wyniki te nie były już istotne statystycznie, jednak autorzy badania wskazują na potencjalny wpływ protekcyjny filgrastymu na przeszczepione wyspy trzustkowe i sugerują konieczność prowadzenia randomizowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia tego wpływu. Autorzy nie odnoszą się do wpływu filgrastymu na neutropenię u pacjentów, u których został on zastosowany.

### Burt 2018

Filgrastym stosowany był również u pacjentów chorych na zależnego od kortykosteroidów toczenia rumieniowatego układowego, poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi obwodowej (HSCT), co opisane jest w publikacji Burt 2018. Mobilizację komórek progenitorowych krwi obwodowej przeprowadzono przy użyciu cyklofosfamidu w dawce 2 g/m<sup>2</sup> oraz filgrastymu w dawce 5-10 µg/kg m.c. Po aferezie komórek macierzystych, w ramach niemieloablacyjnych schematów supresji szpiku, u pacjentów zastosowano (1) cyklofosfamid w dawce 200 mg/kg oraz alemtuzumab w dawce 60 mg/kg lub (2) cyklofosfamid w dawce 200 mg/kg, rATG (ang. *rabbit anti-thymocyte globulin*) w dawce 5,5 mg/kg oraz rytuksymab w dawce 1000 mg.

Po wykonaniu przeszczepienia, czwartego dnia pacjentom włączono filgrastym w dawce 5-10 µg/kg m.c. Analiza bezpieczeństwa wykazała m.in. 10 przypadków wystąpienia gorączki neutropenicznej u pacjentów po przeszczepieniu. W przypadku pacjentów, u których w ramach supresji zastosowano cyklofosfamid i alemtuzumab ( $n=4$ ) żaden z nich nie uzyskał stanu klinicznej remisji w ciągu 5 lat od terapii HSCT. Jeden pacjent zmarł w wyniku zatoru płuc 30 dni od przeszczepienia, drugi 4 lata od przeszczepienia w związku z nawrotem choroby i urosepsą. Z pozostałych dwóch, jeden uzyskał remisję po 3 latach ciągłej immunosupresji, a drugi żył z aktywną postacią choroby w ciągu 5 lat obserwacji. W przypadku pacjentów, u których zastosowano drugi schemat leczenia (cyklofosfamid, rATG, rytuksymab) ( $n=26$ ), jeden pacjent zmarł 2 miesiące po przeszczepie HSCT z powodu arytmii, drugi po 6 latach od przeszczepienia w wyniku nawrotu choroby i aspergillozy płuc spowodowanej terapią inhibitorami TNF-alfa. Stopień remisji choroby w tej grupie wynosił 92% po 6 miesiącach i 1 roku, 81% po 2 latach, 71% po 3 latach, 62% po 4 i 5 latach od HSCT. Jakość życia pacjentów po przeszczepieniu, oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36, poprawiła się we wszystkich skalach i wymiarach ( $p<0,05$ ) i wynik ten utrzymywał się po 6 miesiącach, roku, 2, 3 i 4 latach po HSCT.

<sup>4</sup> skala do oceny nasilenia martwiczego zapalenia jelit u noworodków, na podstawie Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187(01):1-7

## Kobayashi 2017

Celem badania Kobayashi 2017 była porównawcza ocena bezpieczeństwa oryginalnego preparatu zawierającego filgrastym i leków biopodobnych na podstawie danych dot. zdarzeń niepożądanych zgromadzonych w bazie VigiBase WHO zgłaszanych dla pojedynczych przypadków (ICSR – ang. individual case safety report). Rozpatrywano produkty dostępne w Europie i Japonii. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami podczas stosowania preparatu Neupogen (lek oryginalny) były: ból kości, gorączka i duszność, natomiast dla produktu Zarzio i Tevagrastim – brak skuteczności leku, dla produktu Nivestim – neutropenia, a dla preparatu Gran (lek oryginalny) dostępnego w Japonii – śródmiąższowa choroba płuc. Ciężkie zdarzenia dotyczyły 36% pacjentów dla produktu Gran i 31% w przypadku preparatu Neupogen. Autorzy publikacji uznali częstość występowania bólu kości, duszności i gorączki za porównywalną między lekami biopodobnymi. Zwrócono jednak uwagę na różnice dotyczące wyższej częstości występowania śródmiąższowej choroby płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej i wstrząsu w przypadku produktu Gran względem produktu Neupogen. Ponadto wskazano na istotne różnice w zakresie czasu do wystąpienia zdarzenia pomiędzy poszczególnymi lekami biopodobnymi w przypadku niektórych zdarzeń, np. bólu kości, duszność.

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

Analitycy Agencji dokonali przeglądu charakterystyk następujących produktów leczniczych: Accofil, Grastofil, Neupogen, Nivestim, Tevagrastim oraz Zarzio. Jako najpoważniejsze działania niepożądane filgrastymu w dokumentach tych wskazano: reakcję anafilaktyczną, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej), zespół nieszczelności naczyń włosowatych, ciężką splenomegalię lub pęknięcie śledziony, transformację do zespołu mielodysplastycznego lub białaczki u pacjentów z ciężką wrodzoną neutropenią, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) u pacjentów poddawanych alogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub przeszczepieniu komórek progenitorowych krwi obwodowej oraz przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to gorączka, bóle mięśniowo-kostne, niedokrwistość, wymioty i nudności.

### EMA

Na stronie EMA odnaleziono jedno doniesienie (wrzesień 2017 r., luty 2018 r.) nt. bezpieczeństwa filgrastymu opublikowane po dacie publikacji poprzedniego raportu, które dotyczyło zidentyfikowania przypadków wystąpienia zapalenia aorty powiązane ze stosowaniem pegfilgrastymu. Komitet PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) zarekomendował uzupełnienie ChPL produktów zawierających filgrastym, lenograstym, lipegfilgrastym i pegfilgrastym o stosowne ostrzeżenie i umieszczenie zapalenia aorty jako rzadkiego działania niepożądanego. Polską wersję tego komunikatu odnaleziono również na stronie URPL.

### FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację z 2016 r. o zidentyfikowaniu 5 zagadnień dot. bezpieczeństwa produktu Granix zawierającego filgrastym, w tym występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek, zespołu Sweeta (ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa), astenii, biegunki i zmęczenia.

### Baza WHO Uppsala Monitoring Centre

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleźli 4 września 2018 r. informacje o zgłoszeniach dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych filgrastymem. Najwięcej reakcji dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Ponadto, często raportowano zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia wyników laboratoryjnych czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Pełna lista raportowanych podejrzewanych działań niepożądanych wraz z liczbą zgłoszeń znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Podejrzewane działania niepożądane leku filgrastym wg WHO Uppsala Monitoring Centre**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4268
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2672
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1970
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	1623
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1620
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1543



<b>Działania niepożądane leku</b>	<b>Całkowita liczba działań niepożądanych</b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1415
Zakażenia i zarażenia	1387
Zaburzenia układu nerwowego	1373
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1020
Zaburzenia naczyniowe	735
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	652
Zaburzenia serca	574
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	502
Zaburzenia układu immunologicznego	398
Choroby nerek i układu moczowego	341
Zaburzenia psychiatryczne	336
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	280
Choroby oczu	199
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	196
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	100
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	83
Problemy z produktem	78
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	53
Zaburzenia ucha i błędnika	51
Funkcjonowanie społeczne	49

Dostęp: 4 września 2018 r. <http://www.vigiaccess.org/>

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w ramach katalogu refundacji aptecznej obecnie ze środków publicznych finansowanych jest 5 leków zawierających filgrastym, z których każdy posiada od 3 do 6 prezentacji. Produkty te objęte są grupą limitową 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów, w której znajdują się również leki zawierające pegfilgrastym i lipetilgrastym. Ponadto, poza dwoma opakowaniami leku Zarzio (30 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz/0,5 ml i 48 mln j./0,5 ml – 5 amp.-strz/0,5 ml), wszystkie niżej wymienione produkty dostępne są również w katalogu chemioterapii, w ramach którego podawane są pacjentom bezpłatnie. W katalogu chemioterapii dostępne są również 3 prezentacje leku Neupogen, który nie jest finansowany w refundacji aptecznej.

Tabela 18. Refundacja produktów leczniczych zawierających filgrastym

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713846	57,24	60,10	50,47	ryczałt	22,08
	5 amp.-strz.	5055565713860	226,25	237,56	252,37		6,83
	7 amp.-strz.	5055565726068	316,68	332,51	353,32		3,20
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713853	96,12	100,93	80,76		35,47
	5 amp.-strz.	5055565713877	362,07	380,17	402,17		3,20
	7 amp.-strz.	5055565726075	506,58	531,91	557,71		3,20
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102500	51,84	54,43	50,47		16,41
	5 amp.-strz.	5909991102531	245,16	257,42	252,37		26,69
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102548	80,57	84,60	80,76		19,14
	5 amp.-strz.	5909991102555	402,84	422,98	403,79		44,39
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990904747	115,77	121,56	100,95		37,06
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990904778	256,50	269,33	252,37		38,60
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990904808	410,40	430,92	403,79		52,33
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739387	70,20	73,71	50,47		35,69
	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739394	231,12	242,68	252,37		11,95
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739448	103,02	108,17	80,76	42,71	
	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739455	376,92	395,77	403,79	17,18	
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687787	249,37	261,84	252,37	31,11	
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687763	81,32	85,39	50,47	47,36	

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687848	399,17	419,13	403,79		40,54
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990687800	115,52	121,30	80,76		55,83

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Należy zauważyć, że w przypadku 10 z powyższych produktów UCZ w ramach katalogu chemioterapii jest nawet dwukrotnie wyższa (Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz. – lek wyznaczający podstawę limitu) niż w przypadku refundacji aptecznej. W jednym przypadku natomiast UCZ w katalogu refundacji aptecznej jest niższa niż w katalogu chemioterapii, różnica ta jednak jest niewielka. Jednocześnie należy wskazać, że wg danych DGL ceny efektywne tych leków w ramach katalogu chemioterapii są nawet kilkakrotnie niższe niż wynikałoby to z obwieszczenia.

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Z uwagi na brak danych odnośnie liczebności populacji docelowej zdecydowano o przedstawieniu wydatków związanych z refundacją filgrastymu w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wg opinii prof. Robaka, oceniane wskazania należą do chorób bardzo rzadkich.

Ze względu na zróżnicowane dawkowanie i czas trwania terapii we włączonych badaniach, do obliczeń przyjęto wielkość dawki dobowej zgodną z wartością DDD (ang. defined daily dose – zdefiniowana dawka dobową) wg WHO (350 µg) i oszacowano koszty dzienne i tygodniowe terapii filgrastymem. We włączonych badaniach, których celem było leczenie neutropenii, czas trwania terapii zależał od momentu osiągnięcia pożądanego poziomu neutrofilów/leukocytów i wynosił od kilku do kilkunastu dni. W przypadku zastosowania profilaktycznego możliwy jest dłuższy okres przyjmowania filgrastymu, jednak schematy podwania leku są bardzo różne – lek może być stosowany np. raz w tygodniu. Średni koszt filgrastymu za DDD ważony udziałami w rynku poszczególnych produktów leczniczych obliczono na podstawie danych dotyczących cen leków zawierających tę substancję czynną i dostępnych w ramach katalogu refundacji aptecznej na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. i danych sprzedażowych pochodzących z komunikatu DGL za okres styczeń – maj 2018 r. Analogicznie do stanu obecnego przyjęto, że filgrastym będzie dostępny dla pacjentów za odpłatnością ryczałtową. Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 19. Koszt refundacji produktów leczniczych zawierających filgrastym: oszacowania Agencji**

Perspektywa	Koszt terapii dziennej [PLN]	Koszt terapii tygodniowej [PLN]
NFZ	58,24	407,67
Wspólna	62,65	438,54

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji średni dzienny koszt terapii preparatami zawierającymi filgrastym wynosi 58,24 PLN z perspektywy NFZ, natomiast tygodniowy – 407,67 PLN. Z perspektywy wspólnej koszty te wynoszą odpowiednio 62,65 PLN i 438,54 PLN.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 15 czerwca 2018 r. znak PLA.4604.825.2017.3.ISO (data wpływu do AOTMiT 19.06.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- filgrastym (filgrastimum)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- anemia aplastyczna;
- neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Produkty lecznicze zawierające w składzie filgrastym były już dwukrotnie przedmiotem oceny w Agencji: w 2013 r. we wskazaniach zbliżonych do w ww. i w 2015 r. w analogicznych wskazaniach. W obu przypadkach Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL

### Problem zdrowotny

Problem zdrowotny niniejszego opracowania stanowi anemia aplastyczna, neutropenia (nabyta i wrodzona) i gorączka neutropeniczna.

Anemia aplastyczna to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do niedoboru wszystkich prawidłowych elementów morfotycznych krwi. Może nastąpić w wyniku wad wrodzonych (np. rodzinna niedokrwistość aplastyczna, zespół Fanconiego) lub mieć charakter nabyty (np. po ekspozycji na leki, substancje chemiczne, promieniowanie jonizujące).

Gorączka neutropeniczna to utrzymująca się temperatura w jamie ustnej  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  w pojedynczym pomiarze lub  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  utrzymująca się co najmniej godzinę, przy której liczba neutrofilów wynosi  $< 500/\mu\text{l}$ . Zwykle związana jest z chemioterapią, czasami z zakażeniem (zwłaszcza wirusami: grypy, HIV, WZW) oraz sepsą bakteryjną.

Neutropenie wrodzone stanowią heterogenną grupę pierwotnych niedoborów odporności, których wspólną cechą jest stałe, znaczne zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych ( $< 0,5 \text{ G/l}$ ).

Neutropenie nabyte mogą towarzyszyć przewlekłym chorobom zapalnym i autoimmunologicznym (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, sarkoidoza). Mogą przyjąć postać zespołu Felty'ego, w którym występuje cięższa postać neutropenii wraz ze splenomegalią w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Alternatywne technologie medyczne

Według obowiązujących wytycznych klinicznych za technologie alternatywne dla filgrastymu w ocenianych wskazaniach można uznać:

- inne leki z grupy czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF),
- leki z grupy czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF),
- najlepsze leczenie wspomagające tj. brak leczenia czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów.

Obecnie na polskim rynku nie ma zarejestrowanych GM-CSF. Wśród G-CSF innych niż filgrastym dostępne są pegfilgrastym (preparaty Neulasta) i lippegfilgrastym (preparat Lonquex). Oba leki zarejestrowane są jedynie do stosowania w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby

nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) i są refundowane w ramach katalogu chemioterapii w tym wskazaniu.

### Analiza skuteczności

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych ani obserwacyjnych dla wskazań gorączka neutropeniczna, anemia aplastyczna, neutropenia wrodzona.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa filgrastymu w terapii neutropenii nabytej włączono 3 badania:

- w badaniu Aktas 2015 oceniano wpływ terapii filgrastymem na neutropenię przy współistniejącej sepsie w populacji wcześniaków
- w badaniu Ye 2018 oceniano wpływ filgrastymu w porównaniu z pegfilgrastymem na neutropenię w populacji dzieci poddanych przeszczepieniu allo-HSCT i terapii niemieloablacyjnej (oraz mieloablacyjnej, jednak leczenie neutropenii po zabiegu mieloablacji stanowi zarejestrowane wskazanie filgrastymu, nie stanowi więc przedmiotu tej analizy)
- w badaniu Poon 2017 oceniano wpływ filgrastymu na neutropenię u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki.

W badaniu Aktas 2015 uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji w porównaniu z brakiem leczenia w odniesieniu do redukcji czasu do ustąpienia neutropenii, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.

W badaniu Ye 2017 nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do średniego czasu oraz mediany czasu do rekonstrukcji liczby neutrofilów, a także liczby leukocytów i procentowej zawartości neutrofilów między filgrastymem a pegfilgrastymem.

W jednoramiennym badaniu Poon 2017 oceniano skuteczność filgrastymu w odniesieniu do czasu do rekonstrukcji hematopoezy. Spośród 28 przypadków wystąpienia neutropenii, powodzenie przywrócenia liczby leukocytów do normy  $3 \times 10^9/L$  w ciągu 7 dni od wypisu ze szpitala udało się osiągnąć w 86% przypadkach. 2 z pozostałych 4 pacjentów zostało ponownie przyjętych do szpitala i poddanych dalszej terapii filgrastymem. W pozostałych 2 przypadkach powodzenie terapii odnotowano po 20 oraz 43 dniach od zakończenia terapii filgrastymem.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Aktas 2017 nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z filgrastymem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie niemowląt z trombocytopenią między filgrastymem a brakiem leczenia.

W badaniu Ye 2018 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do gorączki z nieznaną przyczyną oraz powikłań związanych z przeszczepieniem, natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę pegfilgrastymu nad filgrastymem w odniesieniu do nasilenia bólu po podaniu podskórnym leku.

W badaniu Poon 2017 oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, częstość odrzucenia przeszczepu oraz częstość wystąpienia współistniejących infekcji. Jedynym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym był 1 przypadek wystąpienia złego samopoczucia i bólu mięśni po podaniu filgrastymu. Nie odnotowano przypadków odrzucenia przeszczepu lub znacznego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu po włączeniu terapii filgrastymem.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji dla leczenia gorączki neutropenicznej/neutropenii oraz 3 rekomendacje dla leczenia anemii aplastycznej (AA). Stosowanie G-CSF, w tym filgrastymu w zapobieganiu i leczeniu neutropenii/gorączki neutropenicznej jest zalecane u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu nowotworów przez 3 z 5 odnalezionych rekomendacji, w tym wytyczne NCCN 2018 dopuszczają stosowanie G-CSF w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych. Wśród wytycznych dot. postępowania w anemii aplastycznej, tylko jedne (polskie) wskazują możliwość zastosowania G-CSF. Nie odnaleziono rekomendacji dla neutropenii wrodzonej, opublikowanych po roku 2015.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną opublikowaną po dacie ostatniego wyszukiwania rekomendacji finansowych – CADTH 2016 r., która dotyczy zastosowania leku Grastofil (filgrastym) w zakresie wskazań zbieżnych z zarejestrowanymi w Polsce. Kanadyjska komisja rekomenduje objęcie refundacją preparatu Grastofil pod warunkiem przyjęcia warunków podobnych do obowiązujących dla preparatu Neupogen i zapewnienia znacznych oszczędności w stosunku do kosztów leczenia lekiem Neupogen.

**Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Obecnie w Polsce w ramach katalogu refundacji aptecznej dostępnych jest 5 leków zawierających filgrastym, posiadających od 3 do 6 prezentacji.

Z uwagi na brak danych odnośnie liczebności populacji docelowej zdecydowano o przedstawieniu wydatków związanych z refundacją filgrastymu w przeliczeniu na jednego pacjenta. Należy podkreślić, że zgodnie ze wskazaniem eksperta i odnalezionymi danymi epidemiologicznymi, oceniane wskazania należą do chorób rzadkich. Zakładano, że pacjent przyjmuje dziennie dawkę filgrastymu równą DDD wyznaczonej przez WHO (350 µg).

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji średni dzienny koszt terapii preparatami zawierającymi filgrastym wynosi 58,24 PLN z perspektywy NFZ, natomiast tygodniowy – 407,67 PLN. Z perspektywy wspólnej koszty te wynoszą odpowiednio 62,65 PLN i 438,54 PLN.

**Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 1 opinię eksperta klinicznego. Ekspert wyraził pozytywną opinię na temat zasadności dalszego stosowania analizowanej technologii we wnioskowanych wskazaniach.



## 10. Źródła

### Analiza kliniczna

Aktas 2015	Aktas D., Demirel B., Gursoy T., Ovali F., A Randomized Case-Controlled Study of Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor for the Treatment of Sepsis in Preterm Neutropenic Infants, <i>Pediatrics and Neonatology</i> (2015) 56, 171-175
Bell 1978	Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. <i>Ann Surg</i> 1978;187(01):1-7
Burt 2018	Burt R. K., Han X., Gozdzia P., Yaung K. et al. Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome, <i>Bone Marrow Transplantation</i> , 31 may 2018
Crellina 2015	Crellina D.J., Denise Harrisona D., Santamariaa N., Bablb F. E Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? 2015
Kobayashi 2017	Kobayashi T., Kamada I., Komura J., Toyoshima S., Ishii-Watabe A., Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 2017
Kocherlakota 2017	Kocherlakota P., Narayana S. K. P., Blau J., La Gamma E. F., White Blood Cell Changes Following Treatment with a Combination of Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor (rhG-CSF) and Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Necrotizing Enterocolitis (NEC), <i>J Pediatr Infect Dis</i> 2017;12:184-192
Lally 2017	Lally J., Malik S., Krivoy A., Whiskey E., The Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Clozapine Rechallenge, <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2017;00: 00-00
Myles 2017	Myles N., Myles H., Clark S. R., Bird R., Siskind D., Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: A systematic review of the literature and clinical recommendations, <i>Australian &amp; New Zealand Journal of Psychiatry</i> 1-10
Poon 2017	Poon T., Guerra C. M., Evaluation of Filgrastim Therapy in Kidney Transplant Recipients, <i>Progress in Transplantation</i> 1-5
Wewers 1990	Wewers M. E., Lowe N. K., A Critical Review of Visual Analogue Scales in the Measurement of Clinical Phenomena <i>Research in Nursing &amp; Health</i> , 1990, 13, 227-236
Ye 2018	Ye Q., Jiang H., Jiang H., A comparison of the effect of xinruibai versus filgrastim on hematopoietic reconstruction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, <i>Ye et al. Italian Journal of Pediatrics</i> (2018) 44:63
Zoso 2016	Zoso A., Serafini P., Lanzoni G., Peixoto E., G-CSF and Exenatide Might Be Associated with Increased Long-Term Survival of Allogeneic Pancreatic Islet Grafts, DOI:10.1371/journal.pone.0157245 June 10, 2016

### Pozostałe publikacje

AOTM-BP-434-5/2013	Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport skrócony w sprawie refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych. 25 października 2013 r.
AOTMiT-BOR-434-14/2015	Filgrastim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Listopad 2015
Atilla 2017	Atilla E., Atilla P., Demirel T., A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations, <i>Balkan Med J</i> 2017;34:1-9
Atkins 2016	Atkins H. et al., Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicenter single-group phase 2 trial, <i>Lancet</i> 2016; 388: 576-85
Berliner 2004	Berliner A., Horwitz M., Loughran T.P.Jr., Congenital and Acquired Neutropenia, <i>Hematology</i> 2004, 63-69
CADTH 2016	CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. FILGRASTIM (Grastofil — Apotex Inc.) Indications: Prevention or Treatment of Neutropenia 2016
ChPL Accofil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil, 20.06.2018
ChPL Grastofil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Grastofil, 18.07.2018
ChPL Neupogen 300	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen 300, luty 2018
ChPL Neupogen 600	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen 600, luty 2018
ChPL Neupogen 960	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen 960, luty 2018
ChPL Nivestim	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nivestim, 03.09.2018
ChPL Tevagrastim	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevagrastim, 16.06.2018

ChPL Zarzio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio, 22.06.2018
Gyurkocza 2014	Gyurkocza B., Sandmaier B.M., Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation: One Size Does Not Fit All, Blood First Edition Paper, prepublished online June 9, 2014; DOI 10.1182/blood-2014-02-514778
Jasińska 2011	Jasińska A., Młynarski W., Wrodzona neutropenia – diagnostyka i leczenie, Hematologia 2011, tom 2, nr 1, 63-70
Krupa 2014	Krupa R., Życińska K. w Wardyn K.A., Życińska K. Gorączka niejasnego pochodzenia, Wydawnictwo Czelej, Warszawa 2014, wyd.1
Opinia Rady Przejrzystości Nr 229/2015	Opinia Rady Przejrzystości Nr 229/2015 z dnia 16 listopada 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: filgrastimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Szczeklik 2017	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2017

### Wytyczne

ASCO-IDSA 2018	Taplitz R.A. et al, Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update, Clin Oncol 2018, 36:1443-1453
BCSH 2016	Killick S.B. et al, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 2016, 172, 187–207
ESMO 2016	Klastersky J., Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016
FN CPG 2017	Lehrnbecher T. et al, Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update, J Clin Oncol 2017, 35:2082-2094
NCCN 2018a	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid growth factors. Version 2.2018 – 03.08.2018
NCCN 2018b	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute myeloid leukemia. Version 2.2018 – 01.08.2018
NCCN 2018c	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic myeloid leukemia. Version 1.2019 – 01.08.2018
NCCN 2018d	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Version 1.2019 – 16.07.2018
NCCN 2018e	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018 – 01.12.2017
Praktyka Hematologiczna 2015	Basak G.W. Zasady postępowania w niedokrwistości aplastycznej (aplazji szpiku) w: red. Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M. Praktyka Hematologiczna, Wyd. Termedia, 2015, s. 335-341
PTOK 2013	Red. Potemski P., Krzakowski M., Leczenie wspomagające. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Aktualizacja na dzień 26.07.2015
Samarasinghe 2017	Samarasinghe S. et al., Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia, British Journal of Haematology, 2018, 180, 201–205
SYRHON 2017	NHS. Clinical Guidelines for the diagnosis and management of Aplastic Anaemia (AA) and Bone Marrow Failure (BMF) in adults and young people >16 years. 11.08.2017

## 11. Załączniki

### Strategie wyszukiwania publikacji – anemia aplastyczna

**Tabela 20. MEDLINE 27.08.2018 r.– filgrastym w leczeniu anemii aplastycznej**

ID	Kwerenda	Trafienia
#40	(((((topneuter) OR Neupogen) OR r-metHuG-CSF) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR ""Filgrastim""[Mesh]) OR filgrasti*) OR filgrastim) OR Accofil) OR Biofigran) OR Biograstim) OR Filgrastim Hexal) OR Filgrastim ratiopharm) OR Grafeel) OR Gran) OR Granulokine) OR Grasin) OR Grastofil) OR Grimatin) OR Neutromax) OR Neuroval) OR Nivestim) OR Nupogen) OR Ratiograstim) OR Religrast"	9148
#41	((("Anemia, Aplastic"[Mesh]) OR ((anemia) AND aplastic)) OR ((anemi*) AND aplasti*)) AND ((((((topneuter) OR Neupogen) OR r-metHuG-CSF) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR ""Filgrastim""[Mesh]) OR filgrasti*) OR filgrastim) OR Accofil) OR Biofigran) OR Biograstim) OR Filgrastim Hexal) OR Filgrastim ratiopharm) OR Grafeel) OR Gran) OR Granulokine) OR Grasin) OR Grastofil) OR Grimatin) OR Neutromax) OR Neuroval) OR Nivestim) OR Nupogen) OR Ratiograstim) OR Religrast) Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/27"	5

**Tabela 21. EMBASE 28.08.2018 r.- filgrastym w leczeniu anemii aplastycznej**

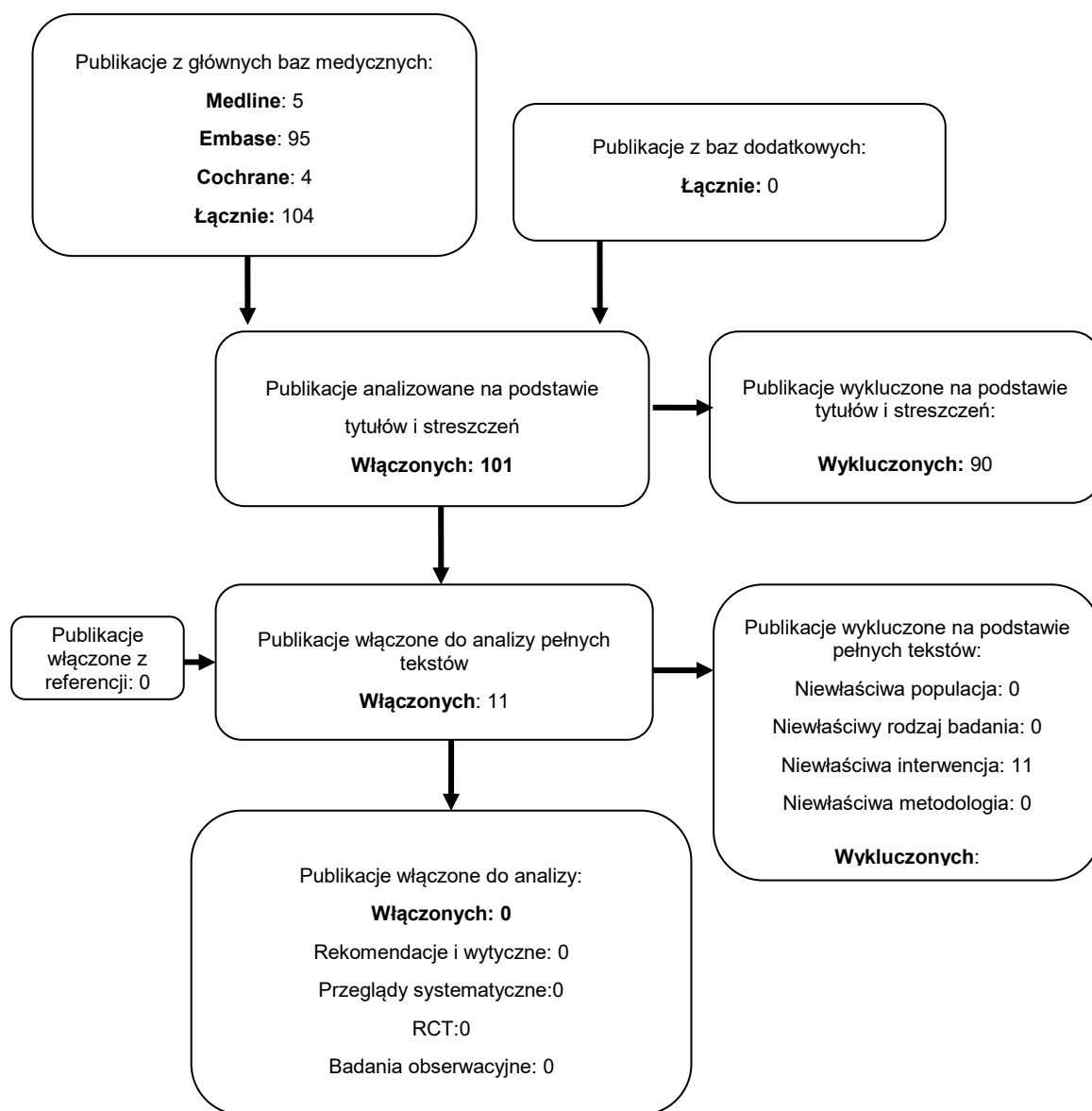
ID	Kwerenda	Trafienia
#1	filgrastim.ab,kw,ti.	3154
#2	accofil.ab,kw,ti.	2
#3	biofigran.ab,kw,ti.	0
#4	biograstim.ab,kw,ti.	10
#5	filgrastim hexal.ab,kw,ti.	8
#6	filgrastim ratiopharm.ab,kw,ti.	2
#7	grafeel.ab,kw,ti.	3
#8	gran.ab,kw,ti.	1283
#9	granulokine.ab,kw,ti.	12
#10	grasin.ab,kw,ti.	0
#11	grastofil.ab,kw,ti.	5
#12	grimatin.ab,kw,ti.	0
#13	neopogen.ab,kw,ti.	0
#14	neutromax.ab,kw,ti.	0
#15	neupogen.ab,kw,ti.	413
#16	neutromax.ab,kw,ti.	1
#17	neuroval.ab,kw,ti.	2
#18	nivestim.ab,kw,ti.	37
#19	nupogen.ab,kw,ti.	1
#20	ratiograstim.ab,kw,ti.	23
#21	religrast.ab,kw,ti.	0
#22	filgrasti*.ab,kw,ti.	3179
#23	exp filgrastim/	1701
#24	filgrastim.af.	5339
#25	aplastic anemia/	18298
#26	exp aplastic anemia/	37823

#27	aplastic.ab,kw,ti.	14321
#28	anemia.ab,kw,ti.	140681
#29	anemia*.ab,kw,ti.	142481
#30	aplasti*.ab,kw,ti.	14364
#31	topneuter.ab,kw,ti.	2
#32	r-metHuG-CSF.ab,kw,ti.	107
#33	Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor.ab,kw,ti.	32
#34	G-CSF Recombinant, Human Methionyl.ab,kw,ti.	1
#35	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 31 or 32 or 33 or 34	6853
#36	27 or 30	14364
#37	28 or 29	142481
#38	36 and 37	10870
#39	25 or 26 or 38	39404
#40	35 and 39	252
#41	40 and 2015:2018.(sa_year).	95

Tabela 22. COCHRANE 28.08.2018 r.- filgrastym w leczeniu anemii aplastycznej

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all tree	192
#2	(aplastic anemia):ti,ab,kw	483
#3	aplastic anemia	557
#4	(aplastic):ti,ab,kw	510
#5	(anemia):ti,ab,kw	15091
#6	#4 and #5	483
#7	#1 or #2 or #3 or #6	563
#8	(filgrastim):ti,ab,kw	950
#9	MeSH descriptor: [Filgrastim] explode all trees	330
#10	filgrastim	975
#11	(accofil):ti,ab,kw OR (biofigran):ti,ab,kw OR (biograstim):ti,ab,kw OR (filgrastim hexal):ti,ab,kw OR (filgrastim ratiopharm):ti,ab,kw	3
#12	(grafeel):ti,ab,kw OR (gran):ti,ab,kw OR (granulokine):ti,ab,kw OR (grasin):ti,ab,kw OR (grastofil):ti,ab,kw	719
#13	(grimatin):ti,ab,kw OR (neopogen):ti,ab,kw OR (neotromax):ti,ab,kw OR (neupogen):ti,ab,kw OR (neutromax):ti,ab,kw	78
#14	(neuroval):ti,ab,kw OR (ninvestim):ti,ab,kw OR (nupogen):ti,ab,kw OR (ratiograstim):ti,ab,kw OR (reigrast):ti,ab,kw	5
#15	(zarxio):ti,ab,kw	6
#16	(filgrasti*):ti,ab,kw OR (filgrastim):ti,ab,kw	950
#17	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	1713
#18	#7 and #17 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to Aug 2018	4

## Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dotyczących anemii aplastycznej



## Strategie wyszukiwania publikacji – neutropenia/gorączka neutropeniczna

**Tabela 23. MEDLINE 27.08.2018 – filgrastym w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej**

ID	Kwerendy	Trafienia
87	((((((((((((((((((((((Religrast) OR Ratiograstim) OR Nupogen) OR Nivestim) OR Neuroval) OR Neutromax) OR Neupogen) OR Grimatin) OR Grastofil) OR Grasin) OR Granulokine) OR Gran) OR Grafeel) OR Filgrastim hexal) OR Biograstim) OR Biofigran) OR Accofil) OR filgrastim) OR filgrasti*) OR ""Filgrastim""[Mesh]) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR r-metHuG-CSF) OR topneuter"	9148
88	((((((((((((((((((((((("Febrile Neutropenia""[Mesh]) OR ""Leukopenia""[Mesh]) OR ""Neutropenia""[Mesh])) OR neutropaenia) OR neutropeni*) OR neutropenia)) AND (((((((((((((((((((((((Religrast) OR Ratiograstim) OR Nupogen) OR Nivestim) OR Neuroval) OR Neutromax) OR Neupogen) OR Grimatin) OR Grastofil) OR Grasin) OR Granulokine) OR Gran) OR Grafeel) OR Filgrastim hexal) OR Biograstim) OR Biofigran) OR Accofil) OR filgrastim) OR filgrasti*) OR ""Filgrastim""[Mesh]) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR r-metHuG-CSF) OR topneuter)"	1303
	((((((((((((((((((((((("Febrile Neutropenia""[Mesh]) OR ""Leukopenia""[Mesh]) OR ""Neutropenia""[Mesh])) OR neutropaenia) OR neutropeni*) OR neutropenia)) AND (((((((((((((((((((((((Religrast) OR Ratiograstim) OR Nupogen) OR Nivestim) OR Neuroval) OR Neutromax) OR Neupogen) OR Grimatin) OR Grastofil) OR Grasin) OR Granulokine) OR Gran) OR Grafeel) OR Filgrastim hexal) OR Biograstim) OR Biofigran) OR Accofil) OR filgrastim) OR filgrasti*) OR ""Filgrastim""[Mesh]) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR r-metHuG-CSF) OR topneuter) Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/27"	178

**Tabela 24. EMBASE 28.08.2018 r.- filgrastym w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej**

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	filgrastim.ab,kw,ti.	3154
#2	accofil.ab,kw,ti.	2
#3	biofigran.ab,kw,ti.	0
#4	biograstim.ab,kw,ti.	10
#5	filgrastim hexal.ab,kw,ti.	8
#6	filgrastim ratiopharm.ab,kw,ti.	2
#7	grafeel.ab,kw,ti.	3
#8	gran.ab,kw,ti.	1283
#9	granulokine.ab,kw,ti.	12
#10	grasin.ab,kw,ti.	0
#11	grastofil.ab,kw,ti.	5
#12	grimatin.ab,kw,ti.	0
#13	neopogen.ab,kw,ti.	0
#14	neutromax.ab,kw,ti.	0
#15	neupogen.ab,kw,ti.	413
#16	neutromax.ab,kw,ti.	1
#17	neuroval.ab,kw,ti.	2
#18	nivestim.ab,kw,ti.	37
#19	nupogen.ab,kw,ti.	1
#20	ratiograstim.ab,kw,ti.	23
#21	religrast.ab,kw,ti.	0
#22	filgrasti*.ab,kw,ti.	3179
#23	exp filgrastim/	1701
#24	filgrastim.af.	5339
#25	topneuter.ab,kw,ti.	2
#26	r-metHuG-CSF.ab,kw,ti.	107



#27	Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor.ab,kw,ti.	32
#28	G-CSF Recombinant, Human Methionyl.ab,kw,ti.	1
#29	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	6853
#30	exp neutropenia/ or exp febrile neutropenia/ or exp severe congenital neutropenia/	106191
#31	exp Barth syndrome/ or exp neutropenia/	106191
#32	exp neutropenic enterocolitis/ or exp neutropenia/	106191
#33	neutropenic enterocolitis/	380
#34	neutropenia/	91506
#35	neutropeni*.ab,kw,ti.	64069
#36	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	116063
#37	29 and 36	2501
#38	37 and 2015:2018.(sa_year).	710

Tabela 25. COCHRANE 28.08.2018 r.-filgrastym w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Neutropenia] explode all trees	1597
#2	MeSH descriptor: [Febrile Neutropenia] explode all trees	98
#3	(neutropenia):ti,ab,kw	10198
#4	(neutropaenia):ti,ab,kw	55
#5	(febrile):ti,ab,kw	5429
#6	#3 and #5	3444
#7	#4 and #5	19
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #6 or #7	10223
#9	(filgrastim):ti,ab,kw	950
#10	MeSH descriptor: [Filgrastim] explode all trees	330
#11	(accofil):ti,ab,kw OR (biofigram):ti,ab,kw OR (biograstim):ti,ab,kw OR (filgrastim hexal):ti,ab,kw OR (filgrastim ratiopharm):ti,ab,kw	3
#12	(grafeel):ti,ab,kw OR (gran):ti,ab,kw OR (granulokine):ti,ab,kw OR (grasin):ti,ab,kw OR (grastofil):ti,ab,kw	719
#13	(grimatin):ti,ab,kw OR (neopogen):ti,ab,kw OR (neotromax):ti,ab,kw OR (neupogen):ti,ab,kw OR (neutromax):ti,ab,kw	78
#14	(neuroval):ti,ab,kw OR (nivestim):ti,ab,kw OR (nupogen):ti,ab,kw OR (ratiograstim):ti,ab,kw OR (reigrast):ti,ab,kw	5
#15	(filgrastri*):ti,ab,kw OR (filgrastim):ti,ab,kw	952
#16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	1691
#17	(Zarxio):ti,ab,kw	6
#18	#16 or #17	1691
#19	#8 and #18 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to Aug 2018	133

## Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dotyczących neutropenii i gorączki neutropenicznej

