



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

**Filgrastym**  
**we wskazaniach:**

**gorączka neutropeniczna, neutropenia**  
**wrodzona, neutropenia nabyta**

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

Opracowanie nr: OT.4221.17.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.5.2018)

Data ukończenia: 10.08.2021

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**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 przedsiębiorców: *nie dotyczy*.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**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 2020 r. poz. 2176) 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*.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
3.1. Gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL .....	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Podsumowanie.....	12
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
5.1. Wykaz leków zawierających filgrastym finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	15

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.5.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 253/2018 z dnia 24 września 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej filgrastimum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: 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. Zgodnie ze zleceniem otrzymanym z Ministerstwa Zdrowia (pismo znak PLR.07.5.2021.JKB z dnia 18 stycznia 2021 roku), niniejszy raport dotyczy jedynie następujących wskazań pozarejestrycyjnych: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta.

Również w 2015 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 229/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w przedmiotowej sprawie, a w 2013 roku pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 323/2013 z dnia 2 grudnia 2013 roku.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. we wskazaniach pozarejestrycyjnych „gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta” refundowane są obecnie następujące produkty lecznicze zawierające substancję czynną filgrastym: Accofil, Nivestim i Zarzio. Wszystkie te produkty lecznicze dostępne są w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Ponadto produkty te refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, do których należą:

- 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. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi;
- mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC);
- u pacjentów (dzieci lub dorośli) z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilii oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem;
- leczenie przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

Biorąc pod uwagę, że zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających filgrastym w przypadkach innych niż określone w ChPL, populację docelową niniejszego raportu będą stanowić pacjenci z gorączką neutropeniczną, neutropenią wrodzoną i neutropenią nabytą w przypadkach innych niż wymienione powyżej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 2-3.08.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl/>); Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>); Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>);
- europejskie: National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- międzynarodowe: Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>), Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com>), National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>), Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *febrile neutropenia*, *congenital neutropenia*, *acquired neutropenia* i *neutropenia*.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej, w których odnoszono się do profilaktyki i leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej w przebiegu chorób nowotworowych: polskie (Potemski 2020), amerykańskie NCCN 2021, włoskie AIOM 2020 oraz hiszpańskie SEOM 2018.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie filgrastymu w profilaktyce pierwotnej gorączki neutropenicznej, jeśli teoretyczne ryzyko jej wystąpienia jest wysokie (>20%) i w profilaktyce wtórnej, jeśli zmniejszenie dawki chemioterapii nie jest zalecane. Rutynowe leczenie neutropenii i gorączki neutropenicznej za pomocą czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. granulocyte colony-stimulating factor), w tym m.in. filgrastymu, nie jest wskazane. Wszystkie wytyczne zalecają jednak zastosowanie G-CSF w leczeniu gorączki neutropenicznej w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka i/lub jeśli gorączka wystąpi pomimo zastosowania profilaktyki G-CSF. Nie zaleca się leczenia neutropenii bez gorączki neutropenicznej za pomocą G-CSF.

Rekomendowany sposób postępowania w profilaktyce i leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej jest taki sam jak w raporcie z 2018 roku. Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;"><b>Potemski 2020</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><u>Wytyczne dot. leczenia neutropenii</u></p> <p>1. Leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdecydowanie nie zaleca się rutynowego stosowania <b>G-CSF</b> w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 14 badań z randomizacją, w których w grupie około 1500 chorych porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w odniesieniu do placebo, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn i związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych)* (I, A);</li> <li>• Dodanie <b>G-CSF</b> do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy (IV, A): <ul style="list-style-type: none"> <li>— nie ma odpowiedzi na antybiotykoterapię;</li> <li>— obecne jest ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub występują powikłania (posocznica, wstrząs septyczny);</li> <li>— stwierdza się GN, mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu;</li> <li>— współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek &gt; 65 lat, neutropenia &lt; 100/<math>\mu</math>l lub trwająca &gt; 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN);</li> </ul> </li> <li>• Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnosić korzyści z przetaczania granulocytów.</li> </ul> <p>2. Profilaktyka wtórna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku wystąpienia GN po ChT należy od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki przy użyciu <b>G-CSF</b>;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu ChT. Decyzja w znacznym stopniu zależy od intencji stosowanego leczenia;</li> <li>• W wybranych przypadkach wskazaniem do wtórnej profilaktyki może być wystąpienie nie tylko GN, ale także bezobjawowej neutropenii będącej przyczyną opóźnienia zastosowania kolejnych cykli ChT, ponieważ u części chorych leczonych radykalnie zmniejszenie intensywności dawki może niekorzystnie wpływać na rokowanie;</li> <li>• W profilaktyce GN można stosować dwie grupy preparatów G-CSF — postaci pegylowane (np. pegfilgrastym i lipegfilgrastym) lub niepegylowane (np. <b>filgrastym</b>). Postacie pegylowane stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu (6 mg) wykonywanym po ChT (ok. 24 godziny). Postaci pegylowanych nie powinno się stosować w przypadku prowadzenia ChT o częstotści kolejnych cykli mniejszej niż 14 dni. Stosowanie niepegylowanych postaci G-CSF (np. <b>filgrastym</b>) rozpoczyna się między 24. i 72. godziną po zastosowaniu ChT (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 neutrofilii. Nie ma danych wskazujących na różnice w skuteczności preparatów G-CSF, w tym pegylowanych i niepegylowanych.</li> </ul> <p>3. Profilaktyka pierwotna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powszechnie akceptowanym wskazaniem [do stosowania <b>G-CSF</b> jako profilaktyki pierwotnej - przyp. analityka] jest konieczność stosowania ChT o teoretycznym ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% i jest to wskazanie niezależne od innych czynników ryzyka (I, A);</li> <li>• Jeżeli zastosowanie ChT wiąże się z ryzykiem wystąpienia GN wynoszącym 10–20%, to wskazaniem do włączenia profilaktyki pierwotnej może być obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia GN oraz jej powikłań (np. wiek &gt; 65. rz., występowanie GN w trakcie wcześniej prowadzonej ChT, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku, przebyta RT z objęciem części układu kostnego zawierającego znaczną część szpiku, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, pęć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby i inne) (IV, C);</li> <li>• Profilaktyka pierwotna neutropenii jest też niezbędnym elementem schematów chemioterapii podawanych w krótszych niż standardowe odstępach (tzw. schematy z większą gęstością dawkowania) (I, A).</li> <li>• Sposób stosowania G-CSF jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach profilaktyki wtórnej.</li> <li>• Pierwotne postępowanie profilaktyczne nie jest uzasadnione w przypadku schematów ChT o małym ryzyku wystąpienia GN.</li> </ul> <p>*Autorzy powołują się na badanie z 2014 roku.  <u>Jakość naukowych dowodów</u>  I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją  IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów  <u>Kategorie rekomendacji</u>  A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce  C — Wskazania określone indywidualnie</p>
NCCN 2021 (USA)	<p><u>Wytyczne dot. stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu u dorosłych pacjentów</u>  (o ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A)</p> <p>1. Profilaktyka w przypadku ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w wyniku chemioterapii u pacjentów z guzami litymi i nowotworami nieszpikowymi:</p> <p>Pierwszy cykl chemioterapii – profilaktyka pierwotna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko wysokie &gt;20%: <b>G-CSF</b> (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 stosowania G-CSF: <b>należy rozważyć G-CSF</b> zgodnie z ww. kryteriami ryzyka;</li> </ul> </li> <li>• brak gorączki neutropenicznej lub neutropeni wymagającej zmniejszenia dawki w wywiadzie: nie należy stosować G-CSF.</li> </ul> <p><b>Filgrastym</b> i tbo-filgrastym są zalecane w dawkach 5 µg/kg dziennie do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilii 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>



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<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, lub tbo-filgrastym – <b>kontynuacja G-CSF</b>;</li> <li>○ pacjenci, u których zastosowano w ramach profilaktyki długo działający pegfilgrastym – nie należy stosować dodatkowo 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 zastosować czynników krwiotwórczych (<b>filgrastym/tbo-filgrastym/sargramostym</b>). Pegfilgrastym był badany jedynie w profilaktyce).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Filgrastym/tbo-filgrastym</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. Poniżej opisano wytyczne dotyczące stosowania filgrastymu w przewlekłej białaczce szpikowej i w zespołach mielodysplastycznych, ponieważ należą one do wskazań pozarejestacyjnych ocenianej substancji.</p> <p><u>Wytyczne dot. postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej</u></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, nilotynibu, ponatynibu. Czynniki wzrostu należy stosować łącznie z lekiem wywołującym neutropenię.</p> <p><u>Wytyczne dot. postępowania w zespołach mielodysplastycznych</u></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><u>Kategorie dowodów:</u></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>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
AIOM 2020 (Włochy)	<p><u>Wytyczne dot. leczenia neutropenii wywołanej chemioterapią u pacjentów z nowotworem</u></p> <p>4. Zalecenia dot. profilaktyki pierwotnej (w pierwszym cyklu chemioterapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko (&gt;20%) wystąpienia gorączki neutropenicznej: stosowanie <b>G-CSF</b> jest zalecane (jakość dowodów: D, rekomendacja: silna pozytywna);</li> <li>• Umiarkowane ryzyko (10 – 20%) wystąpienia gorączki neutropenicznej: stosowanie <b>G-CSF</b> jest zalecane w przypadku obecności czynników ryzyka związanych z pacjentem (wiek, płeć żeńska, niska jakość życia określona jako ECOG≥2, niski poziom odżywienia, immunosupresja, występująca w przeszłości neutropenia lub limfopenia, obecność otwartych ran, obecność aktywnego zakażenia tkanek, choroby współistniejące, takie jak choroba sercowo-naczyniowa, POChP, choroba wątroby, cukrzyca, anemia). Ryzyko należy ponownie rozważyć przy każdym cyklu chemioterapii (jakość dowodów: D, rekomendacja: silna pozytywna).</li> </ul> <p>5. Zalecenia dot. profilaktyki wtórnej (w kolejnych cyklach chemioterapii, po wystąpieniu gorączki neutropenicznej w poprzednim cyklu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie <b>G-CSF</b> u pacjentów, u których zmniejszenie dawki leku cytotoksycznego nie jest zalecane, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna w poprzednich cyklach leczenia (jakość dowodów: D, rekomendacja: silna pozytywna).</li> </ul> <p>6. Zalecenia dot. leczenia gorączki neutropenicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się <b>G-CSF</b> u pacjentów z gorączką neutropeniczną (jakość dowodów: D, rekomendacja: słaba negatywna)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>[Przyp. analityka: jednocześnie w rekomendacji przedstawiono wykres, z którego wynika, że zaleca się stosowanie <b>G-CSF</b> w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gdy przed wystąpieniem gorączki neutropenicznej stosowano G-CSF w profilaktyce;</li> <li>○ gdy przed wystąpieniem gorączki neutropenicznej nie stosowano G-CSF w profilaktyce, ale występują dodatkowe czynniki ryzyka (wiek &gt;65 lat, ciężka neutropenia N &lt;100/μl, nadciśnienie i niewydolność wielonarządowa, zapalenie płuc, inwazyjna infekcja grzybiczna, konieczność hospitalizacji, neutropenia w wywiadzie).</li> </ul> <p>Nie zaleca się stosowania G-CSF w przebiegu neutropenii bez gorączki i z gorączką, ale bez dodatkowych czynników ryzyka.]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>G-CSF</b> nie powinien być rutynowo stosowany w połączeniu z antybiotykami (jakość dowodów: D, rekomendacja: słaba negatywna);</li> <li>• <b>G-CSF</b> można stosować w celu skrócenia czasu trwania neutropenii (jakość dowodów: D, rekomendacja: słaba pozytywna).</li> </ul> <p>7. Zalecenia dot. dawkowania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka pierwotna i wtórna: stosowanie <b>G-CSF</b> (5 μg/kg/dobę podskórnie) należy rozpocząć w ciągu 24-72 godzin po zakończeniu cyklu chemioterapii i kontynuować do uzyskania poziomu neutrofilów &gt;1000/μl (jakość dowodów: D, rekomendacja: silna pozytywna);</li> <li>• Pojedyncze podanie pegfilgrastymu/lipegfilgrastymu (6 mg podskórnie) należy w ciągu 24-72 godzin po zakończeniu cyklu chemioterapii (jakość dowodów: A, rekomendacja: silna pozytywna);</li> <li>• Podawanie <b>G-CSF</b> jest przeciwwskazane na 48 godzin przed oraz w połączeniu z chemioterapią (jakość dowodów: D, rekomendacja: słaba negatywna);</li> <li>• Można rozważyć stosowanie G-CSF podawanego codziennie w schemacie krótszym niż 6 dni u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których stosuje się chemioterapię krótszą niż 6 dni (jakość dowodów: D, rekomendacja: słaba pozytywna).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p><i>A – Dostępna jest co najmniej jedna metaanaliza lub przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1+ (niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego) mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej lub zestaw dostępnych testów opierających się głównie na badaniach ocenionych na 1+ mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i ze spójnymi wynikami pod względem kierunku i wielkości efektu.</i></p> <p><i>D – Testy z poziomu 3 (badania nieanalityczne: opisy przypadków i serii przypadków) lub 4 (opinie ekspertów) lub badania ocenione na 2+ (niskie ryzyko błędu systematycznego, małe prawdopodobieństwo obecności czynników zakłócających, umiarkowane prawdopodobieństwo związku przyczynowego między interwencją a efektem).</i></p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>Silna pozytywna – Interwencja powinna być traktowana jako interwencja pierwszego wyboru (istnieją dowody, że korzyści przeważają nad szkodami ze stosowania).</i></p> <p><i>Słaba pozytywna – Interwencję można uznać za opcję pierwszego wyboru, mając jednocześnie świadomość istnienia innych możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych (istnieje niepewność dotycząca przewagi korzyści nad szkodami ze stosowania.)</i></p> <p><i>Słaba negatywna – Interwencja nie powinna być traktowana jako opcja pierwszego wyboru; może być jednak zastosowana w wysoce wybranych przypadkach (istnieje niepewność dotycząca przewagi szkody ze stosowania nad korzyściami).</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak.</i></p>
SEOM 2018 (Hiszpania)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia i prewencji gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów z guzami litymi</u></p> <p>1. Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się terapeutyczne stosowanie <b>G-CSF</b> u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań infekcyjnych, z neutropenią &lt;100 neutrofilii/mm<sup>3</sup> lub jeśli występują czynniki ryzyka (wiek &gt;65 lat, niestabilność kliniczna, rozległe zakażenie lub poważne powikłanie) (I, A).</li> </ul> <p>2. Profilaktyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktykę pierwotną <b>filgrastymem</b>, pegfilgrastymem lub lekami biopodobnymi zaleca się, gdy prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej przekracza 20% (I, A);</li> <li>• U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej (10–20%) decyzję o zastosowaniu profilaktyki pierwotnej <b>filgrastymem</b>, pegfilgrastymem lub lekami biopodobnymi należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta. Oprócz samego prawdopodobieństwa, należy wziąć pod uwagę jakościowe konsekwencje wystąpienia gorączki neutropenicznej (II, A);</li> <li>• Profilaktyka wtórna <b>filgrastymem</b>, pegfilgrastymem lub lekami biopodobnymi jest zalecana u pacjentów z wcześniejszym epizodem gorączki neutropenicznej, u których opóźnienie lub obniżenie dawki chemioterapii może negatywnie wpłynąć na przeżycie (I, A).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>A – wysoka (silne przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego).</i></p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>I – silna pozytywna (większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania i nie powinna mieć problemu z jego wyborem)</i></p> <p><i>II – słaba pozytywna (można zastosować różne sposoby postępowania, a rolą lekarza jest pomoc pacjentowi w dokonaniu wyboru zgodnego z jego wartościami i preferencjami. Lekarze powinni spodziewać się, że pracując nad podjęciem decyzji spędzą z pacjentami więcej czasu.)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p>

Skróty: AIOM – Włoskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ChT - chemioterapia, ECOG – skala Eastern Cooperative Oncology Group służąca do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową, G-CSF – Czynn timer stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ang. granulocyte colony-stimulating factor), GN – gorączka neutropeniczna, NCCN – The National Comprehensive Cancer Network, NCCN CG – National Child Cancer Network Clinical Guidelines, POChP – Przewlekła obturacyjna choroba płuc, SEOM – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang.Spanish Society of Medical Oncology).

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających filgrastym w leczeniu gorączki neutropenicznej, neutropenii wrodzonej i neutropenii nabytej w przypadkach innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30 lipca 2021 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 27.08.2018 roku, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.5.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z gorączką neutropeniczną, neutropenią wrodzoną, neutropenią nabytą – w przypadkach innych niż określone w ChPL (tj. w przypadkach innych niż:

- występująca u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (jedynie neutropenia występująca w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych stanowiła kryterium włączenia do raportu);
- występująca u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii;
- mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej;
- występująca u pacjentów (dzieci lub dorośli) z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie;
- przewlekła neutropenia (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii).

**Interwencja:** filgrastym

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania filgrastymu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane badania kliniczne. W przypadku braku odnalezienia badań RCT zdecydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu, opublikowane po 27.08.2018 roku.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

###### Gorączka neutropeniczna

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

###### Neutropenia wrodzona

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

## Neutropenia nabyta

W wyniku wyszukiwania dla wskazania neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL odnaleziono 2 badania retrospektywne Hamel 2019 i Iino 2018 oraz jedno prospektywne badanie obserwacyjne Herrero 2019.

Charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z neutropenią nabytą**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<p><b>Herrero 2019</b></p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: zadeklarowano brak finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Typ badania</u>: prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Interwencja</u>: filgrastym w dawce 5 µg/kg m.c. co 24 godziny</p> <p>Pacjenci obowiązkowo przechodzili codzienną ocenę liczby neutrofilii i limfocytów, pod kontrolą hematologa.</p> <p><u>Czas trwania terapii</u>: terapię przerywano, gdy ANC <math>\geq 0,5 \times 10^9</math> komórek/L przez dwa kolejne dni (co stanowiło definicję powodzenia terapii)</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: b.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci z ciężką neutropenią;</li> <li>• leczeni filgrastymem;</li> <li>• przyjęci do szpitala w latach 2015-2017;</li> <li>• niestosujący chemioterapii.</li> </ul> <p>Neutropenię definiowano jako ANC <math>&lt; 0,5 \times 10^9</math> komórek/L.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywnym zakażeniem wirusowym;</li> <li>• wrodzoną neutropenią;</li> <li>• innymi podstawowymi chorobami hematologicznymi.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>: N=13</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania ciężkiej neutropenii</li> <li>• liczba zgonów</li> </ul>
<p><b>Hamel 2019</b></p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Typ badania</u>: jednośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p><u>Interwencja</u>: G-CSF*</p> <p>U n=30 pacjentów zastosowano średnią dawkę G-CSF wynoszącą <math>4,6 \pm 1,2</math> µ/kg m.c. Średnia całkowita, dostarczona dawka G-CSF w trakcie leczenia wyniosła <math>1,8 \pm 9,0</math> µ/kg m.c.)</p> <p><u>Czas trwania terapii</u>: terapię przerywano, gdy WBC <math>\geq 3\ 000</math> komórek/µL (co stanowiło definicję powodzenia terapii)</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: b.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: dorośli pacjenci po przeszczepie nerki stosujący G-CSF (w ciągu 6 miesięcy od przeszczepu) z powodu leukopenii i neutropenii.</p> <p>Neutropenię definiowano jako ANC <math>&lt; 1000</math> komórek/µL, a leukopenię jako WBC <math>&lt; 3\ 000</math> komórek/µL</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: pacjenci stosujący G-CSF we wskazaniach związanych z nowotworem złośliwym, leczeni poza kliniką prowadzącą badanie oraz będący biorcami przeszczepów wielonarządowych.</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania</u>: N=36, z czego tylko n=30 otrzymało G-CSF. Wyniki wskaźnika ANC dostępne były jedynie dla ok. 70% pacjentów).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas od zastosowania terapii G-CSF do unormowania się liczby leukocytów (WBC)</li> <li>• czas trwania leczenia G-CSF</li> <li>• ocena poprawy parametrów laboratoryjnych**</li> </ul>
<p><b>Iino 2018</b></p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p>	<p><u>Typ badania</u>: jednośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p><u>Interwencja</u>: filgrastym biopodobny (BF) (preparat Filgrastim BS Syringe for Injection "F").</p> <p>Średnia dostarczona dawka wyniosła 9,68 mg (przedział: 5,40-12,60 mg).</p> <p><u>Komparator (historyczna grupa kontrolna)</u>: filgrastym oryginalny (OF) (preparat Gran Syringe). Średnia dostarczona dawka wyniosła 10,80 mg (przedział: 7,65-27,9 mg).</p> <p><u>Czas trwania terapii</u>: terapię filgrastymem stosowano 1 dzień po przeszczepie krwi pępowinowej aż do osiągnięcia rekonstrukcji hematopoezy (zdefiniowanej jako ANC <math>\geq 0,5 \times 10^9</math> komórek/L, liczba płytek krwi</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: pacjenci z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego (takimi jak: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniak niezłazniczy) po przeszczepie krwi pępowinowej ze stwierdzoną neutropenią oraz obniżoną liczbą płytek krwi i retikulocytów</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie zdefiniowano</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania</u><sup>#</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BF: N=12</li> <li>• OF: N=10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania terapii;</li> <li>• ocena parametrów laboratoryjnych: uzyskanie poprawy wskaźnika ANC (zdefiniowane jako ANC <math>\geq 0,5 \times 10^9</math> komórek/L), liczby płytek krwi <math>\geq 20 \times 10^9</math> komórek/L oraz retikulocytów <math>\geq 1\%</math>;</li> <li>• rekonstrukcja hematopoezy;</li> <li>• wystąpienie powikłań związanych z przeszczepieniem – gorączka neutropeniczna (rozumiana jako temperatura <math>\geq 37,5</math> st. Celsjusza);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p><math>\geq 20 \times 10^9</math> komórek/L, retikulocyty <math>\geq 1\%</math> - przez 3 dni z rzędu) - co stanowiło definicję powodzenia terapii)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średnio 24 miesiące (przedział od 13 do 72 miesięcy)</p>		

\*w badaniu nie zdefiniowano substancji z grupy G-CSF.

\*\*głównym celem badania była ocena poprawy liczby leukocytów (WBC) po zastosowaniu terapii G-CSF, w badaniu oceniono dodatkowo poprawę takich wskaźników jak: SCr - poziomu kreatyniny oraz ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (jednak dla 30% pacjentów brak jest danych dla tego wskaźnika).

# z czego ok. 40% w każdej z grup (n=5 w grupie BF oraz n=4 w grupie OF) przed przeszczepem przeszło chemioterapię niemieloablacyjną – co stanowi pozarejestrowane zastosowanie filgrastymu, a tym samym populację docelową niniejszego opracowania/przeglądu

Skróty: ANC – bezwzględna liczba neutrofilii, *ang. absolute neutrophil count*; G-CSF – czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, *ang. granulocyte colony-stimulating factor*; WBC – liczba białych krwinek (leukocytów), *ang. white blood cells*.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Poprawa całkowitej liczby neutrofilii (ANC)

W badaniu Hamel 2019 w całkowitej populacji włączonej do badania (w tym uwzględniono również osoby, które nie otrzymały G-CSF) wskaźnik ANC uległ poprawie po zastosowaniu terapii G-CSF z  $653 \pm 368$  do  $3372 \pm 3694$  komórek/ $\mu$ L. Natomiast wśród pacjentów, którzy nie otrzymali terapii G-CSF wskaźnik ANC uległ zmianie z  $600 \pm 290$  do  $2143 \pm 985$  komórek/ $\mu$ L. Mediana leczenia G-CSF wyniosła 9 dni (IQR – przedział międzykwartylowy: 4-14).

W badaniu lino 2018 rekonstrukcja całkowitej liczby neutrofilii ( $ANC \geq 0,5 \times 10^9$  komórek/L) nastąpiła po średnio 22 dniach (przedział: 16-37 dni) w grupie stosującej filgrastym biopodobny (BF) (n=12 pacjentów) i 25 dniach (przedział: 18-38 dni) w grupie stosującej filgrastym oryginalny (OF) (n=10 pacjentów). W ciągu 7 dni od przerwania terapii filgrastymem u 5 i 3 pacjentów odpowiednio w grupie BF i OF wartości ANC spadła poniżej  $0,5 \times 10^9$  komórek/L. Nie wykazano IS różnic między grupami w częstości występowania gorączki neutropenicznej (p>0,99).

#### Średni czas trwania terapii do osiągnięcia rekonstrukcji hematopoезy

W badaniu lino 2018 oceniono, że średni czas trwania terapii do osiągnięcia rekonstrukcji hematopoезy wyniósł 22 dni (przedział: 12-28 dni) w grupie BF oraz 24 dni (przedział: 17-62 dni) w grupie OF. Nie wykazano IS różnic między grupami w średnim czasie stosowania terapii do momentu osiągnięcia rekonstrukcji hematopoезy (p=0,14).

W badaniu Herrero 2019 u 13 włączonych do badania pacjentów średni czas trwania ciężkiej neutropenii do uzyskania rekonstrukcji hematopoезy, po zastosowaniu filgrastymu wyniósł 2 dni (IQR – przedział międzykwartylowy: 2-5).

## 3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby raportu nr OT.4321.5.2018 nie odnaleziono badań opublikowanych po dacie 27.08.2018 r. spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań: gorączka neutropeniczna i neutropenia wrodzona - w przypadkach innych niż określone w ChPL. Odnaleziono natomiast trzy badania dla wskazania neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL, tj. badanie lino 2018, Hamel 2019 i Herrero 2019.

Badania lino 2018 i Hamel 2019 mają charakter retrospektywny (z grupą kontrolną oraz jednoramienne), natomiast badanie Herrero 2019 jest to badanie prospektywne, obserwacyjne. Badania te cechują się licznymi ograniczeniami. Uczestniczyły w nich małe grupy pacjentów, w badaniu Hamel 2019 nie zdefiniowano stosowanej u pacjentów substancji z grupy G-CSF (do której należy filgrastym, ale występują również formy pegylowane G-CSF tj. pegfilgrastym i lipegfilgrastim). W badaniu tym głównym celem była ocena poprawy liczby leukocytów po zastosowaniu terapii G-CSF, a nie poprawa wskaźnika ANC, dla którego dla 30% pacjentów brak było danych. Ponadto wynik poprawy wskaźnika ANC w badaniu Hamel 2019 podano na podstawie średniej uzyskanej w całej populacji włączonej do badania (uwzględniono w niej również osoby, które nie otrzymały

G-CSF), w związku z czym nie było możliwości oszacowania wartości MD (średnia ważona różnic, ang. mean difference) między grupą, w której zastosowano terapię G-CSF, a grupą, która jej nie stosowała.

Populację włączoną do badania lino 2018 stanowili pacjenci z różnymi nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, tj. ostrą białaczką szpikową, zespołem mielodysplastycznym, ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem nieziarnicznym. Jedynie pacjenci z zespołem mielodysplastycznym (tj. 3 osoby [25%], w grupie otrzymującej BF i 2 osoby [20%] w grupie otrzymującej OF) i ok. 40% pacjentów z pozostałymi rozpoznaniem stanowili populację docelową zgodną z kryteriami włączenia do niniejszego raportu, ponieważ jedynie u ok. 40% pacjentów w obu grupach przeszczep krwi pępowinowej poprzedzony był chemioterapią niemieloablacyjną, a więc był u nich stosowany G-CSF we wskazaniu pozarejestryjnym. Ponadto w badaniu tym zastosowano u pacjentów preparaty zawierające filgrastym produkowane przez japońskie firmy farmaceutyczne - preparat Gran Syringe produkowany przez firmę Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. oraz preparat Filgrastim BS Syringe for Injection "F" produkowany przez Fuji Pharmaceuticals. Preparaty te nie są zarejestrowane w Polsce.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej podobnie jak w 2018 roku jest brak wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo filgrastymu w omawianych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań dotyczących innych niż uwzględnione w badaniach lino 2018, Hamel 2019 i Herrero 2019 neutropenii nabytych niezwiązanych z chemioterapią lub występujących po chemioterapii cytotoksycznej z powodu przewlekłej białaczki szpikowej. Ponadto na potrzeby niniejszej analizy nie odnaleziono badań, które umożliwiałyby porównanie skuteczności filgrastymu z inną możliwą do zastosowania w polskich warunkach technologią lekową lub jej brakiem.

## 4. Źródła

### Publikacje pierwotne

- Herrero 2019** Herrero J., et al., Drug safety surveillance within a strategy for the management of non-chemotherapy drug-induced neutropenia, *International Journal of Clinical Pharmacy*, Springer Nature Switzerland 2019, <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00873-9>
- Hamel 2019** Hamel S. et al., Single-center, real-world experience with granulocyte colony-stimulating factor for management of leukopenia following kidney transplantation, *Clinical Transplantation*. 2019, <https://doi.org/10.1111/ctr.13541>
- Iino 2018** Iino M. et al., Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim for Cord Blood Transplantation Proceedings, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.06.036>

### Rekomendacje kliniczne

- AIOM 2020** Tralongo AC, Antonuzzo A, Pronzato P, Sbrana A, Turrini M, Zoratto F, Danova M. Management of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: 2019 guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *Tumori*. 2020 Aug;106(4):273-280. doi: 10.1177/0300891620927093. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538316.
- NCCN 2021** Griffiths E. A., et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Growth Factors, Version 4.2021
- NCCN CG 2020** Antibiotic protocol for the management of febrile neutropenia, <https://starship.org.nz/guidelines/antibiotic-protocol-for-the-management-of-febrile-neutropenia> [dostęp: 4.08.2021]
- Potemski 2020** Potemski P, Czyżykowski R. Supportive care. Neutropenia. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0009.
- SEOM 2018** Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, Espinosa J, Vázquez EG, Henao F, Ayala de la Peña F. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):75-86. doi: 10.1007/s12094-018-1983-4. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30470991; PMCID: PMC6339667.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Accofil** Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil (data dostępu: 2.08.2021)
- ChPL Nivestim** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nivestim (data dostępu: 2.08.2021)
- ChPL Zarzio** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio (data dostępu: 2.08.2021)
- OT.4321.5.2018** 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
- GRADE Handbook** Holger Schünemann, GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html#h.9rerfrbkfaw8>, [dostęp: 5.08.2021]



## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających filgrastym finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2021

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	05055565713846	56,81	59,65	66,68	32,55	ryczałt	37,33
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	05055565713860	144,62	151,85	167,91	162,74	ryczałt	8,37
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	05055565726068	207,74	218,13	235,92	227,83	ryczałt	11,29
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	05055565713853	95,69	100,47	109,81	52,08	ryczałt	60,93
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	05055565713877	240,95	253,00	271,55	260,38	ryczałt	14,37
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	05055565726075	343,35	360,52	381,47	364,53	ryczałt	20,14
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990904747	87,77	92,16	102,71	65,10	ryczałt	40,81
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990904778	206,28	216,59	232,65	162,74	ryczałt	73,11
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990904808	330,04	346,54	365,09	260,38	ryczałt	107,91
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990687787	145,47	152,74	168,80	162,74	ryczałt	9,26
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990687848	230,31	241,83	260,38	260,38	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	filgrastim[MeSH Terms]	213
2	filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarzio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" or "G CSF Recombinant, Human Methionyl" or "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" or "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"	3036
3	(filgrastim[MeSH Terms]) OR (filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarzio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" or "G CSF Recombinant, Human Methionyl" or "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" or "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor")	3036
4	neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia"	69586
5	"Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis"	716
6	(neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia") OR ("Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis")	69985

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	((filgrastim[MeSH Terms]) OR (filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarxio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" or "G CSF Recombinant, Human Methionyl" or "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" or "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor")) AND ((neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia") OR ("Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis"))	1439
8	((filgrastim[MeSH Terms]) OR (filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarxio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" or "G CSF Recombinant, Human Methionyl" or "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" or "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor")) AND ((neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia") OR ("Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis"))	206
9	((filgrastim[MeSH Terms]) OR (filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarxio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" or "G CSF Recombinant, Human Methionyl" or "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" or "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor")) AND ((neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia") OR ("Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis")) Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, from 2018/8/27 - 2021/7/30	63

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp filgrastim/	2940
2	(filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarxio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant human methionyl" or "recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor" or "recombinant-methionyl human granulocyte colony stimulating factor").ab,kw,ti.	4063
3	1 or 2	5578
4	(neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia").ab,kw,ti.	67422
5	("Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis").ab,kw,ti.	953
6	4 or 5	67988
7	3 and 6	1986
8	from 7 filters: publication date past 3 years; article; human	222

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Filgrastim] explode all trees	369
#2	filgrastim or neupogen or topneuter or "TBO Filgrastim" or "TBO-Filgrastim" or "Filgrastim-sndz" or Zarxio or "R-metHuG-CSF" or "R metHuG-CSF" or "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" or "G CSF Recombinant, Human Methionyl" or "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" or "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"	1293
#3	#1 or #2	1293
#4	neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia"	13984
#5	Barth syndrome or "neutropenic enterocolitis"	24
#6	#4 or #5	13998
#7	#3 and #6 with Cochrane Library publication date Between Aug 2018 and Jul 2021	114