Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Filgrastym

we wskazaniach:

gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); 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.422.1.26.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.17.2021)

Data ukończenia: 10 lipca 2024 r.

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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1].*

***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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[2].*

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

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

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[2].*

***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:** dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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:** osoba fizyczna.*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIOM	Associazione Italiana Oncologia Medica
ANC	Bezwzględna liczba neutrofili
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Canadian Paediatric Society
EHA	European Hematology Association
EuNet-INNOCHRON	European Network for the Innovative Diagnosis and Treatment of Chronic Neutropenias
FN	Gorączka neutropeniczna (ang. febrile neutropenia)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IBI	Inwazyjne infekcje bakteryjne (ang. invasive bacterial infections)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	Poziom odpłatności
RTG	Badanie rentgenowskie
SEHOP	Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology
SEIP	Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 23 maja 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 4
1. Przedmiot i historia zlecenia ... 5
2. Rekomendacje kliniczne ... 8
3. Wskazanie dowodów naukowych ... 11
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 11
3.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu ... 11
3.1.2. Dodatkowe dowody ... 12
3.2. Podsumowanie ... 13
4. Źródła ... 15
5. Załączniki ... 16
5.1. Strategie wyszukiwania publikacji ... 16
5.2. Wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania ... 18

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 4 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.17.2021 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.4321.5.2018). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 118/2021 z dn. 16.08.2021 r. oraz pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 253/2018 z dn. 24.09.2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną filgrastym we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia wrodzona - w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Również w 2015 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 229/2015 z dnia 16.11.2015 r. w przedmiotowej sprawie, a w 2013 roku pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 323/2013 z dnia 2.12.2013 r.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. we wskazaniach pozarejestracyjnych „gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); neutropenia wrodzona; neutropenia nabyta" refundowane są obecnie następujące produkty lecznicze zawierające substancję czynną filgrastym: Accofil 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 i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

- mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

- u dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) ≤ 0,5 x 10^9/l 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.

- leczenie przewlekłej neutropenii (ANC ≤ 1,0 x 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 oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.2. do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Zestawienie poprzednich opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanych technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
Opinia Rady Przejrzystości	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną filgrastym, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż

Nr i data wydania	Opinie RP
nr 118/2021 z dnia 16.08.2021 r.	określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta. Uzasadnienie W roku 2018 Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię 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, neutropenią wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL (Opinia nr 253/2018 z dnia 24 września 2018 roku). W ramach obecnej aktualizacji przeglądu systematycznego dowodów naukowych nie odnaleziono nowych badań dla wskazań: gorączka neutropeniczna i neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL. Od czasu poprzedniego raportu zidentyfikowano natomiast trzy badania dla wskazania neutropenia nabyta tj. badanie Iino 2018, Hamel 2019 i Herrero 2019. Badania Iino 2018 i Hamel 2019 mają charakter retrospektywny, natomiast Herrero 2019 to badanie prospektywne, obserwacyjne. Badania te obarczone są licznymi ograniczeniami, potwierdzają jednak generalnie zasadność stosowania filgrastymu w neutropenii nabytej. Odnaleziono także 4 nowe 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. Wytyczne zalecają też 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. Sposób postępowania w profilaktyce i leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej zalecany w przytoczonych rekomendacjach jest taki sam jak w raporcie z 2018 roku.
Opinia Rady Przejrzystości nr 253/2018 z dnia 24.09.2018 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastimum, we wskazaniach pozarejestracyjnych: 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. Główne argumenty decyzji: Podobnie jak w stanowiskach Rady z lat 2013 i 2016, główny argument decyzji to udokumentowana skuteczność w analizowanych wskazaniach, która została potwierdzona przez ekspertów oraz międzynarodowe wytyczne.
Opinia Rady Przejrzystości nr 229/2015 z dnia 16.11.2015 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: filgrastimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego zgodnie z poniższą tabelą. Filgrastimum • 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. Uzasadnienie Filgrastim ma udokumentowaną skuteczność we wskazaniach podanych we wniosku w stopniu stanowiącym podstawę wielu opinii polskich ekspertów i rekomendacji międzynarodowych dotyczących jego stosowania. Filgrastim powinien być dostępny ze względu na jego 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. Zgodnie z opiniami ekspertów stosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć może małej liczebnie grupy chorych. Odnalezione publikacje nie odnoszą się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich ocenianych wskazań. W związku z faktem, że zastosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytowych jest od wielu lat ugruntowane w praktyce klinicznej oraz że dotyczy bardzo małych populacji, brak jest badań oceniających skuteczność tych substancji w sytuacjach klinicznych odmiennych niż wymienione w ChPL. Na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że stosowanie filgrastimu jest skuteczne w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: czas trwania neutropenii i ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz długości hospitalizacji. Odnalezione dowody naukowe nie dają podstawy do wnioskowania odnośnie wpływu podawania filgrastimu na pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak: śmiertelność czy przeżycie całkowite. Należy jednak podkreślić, że nie udowodniono, aby leki z grupy G-CSF, w tym filgrastim, zmniejszały śmiertelność z powodu zakażeń, poprawiały odpowiedź na antybiotyki lub wydłużały całkowite przeżycie u chorych poddanych chemioterapii, czyli stosowanych we wskazaniach wymienionych w ChPL.

Nr i data wydania	Opinie RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 323/2013 z dnia 2.12.2013 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: • 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. Żadna z tych technologii nie powinna być sztywno ograniczana wiekowo, gdyż nie znajduje to uzasadnienia w praktyce klinicznej. <u>Uzasadnienie</u> 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: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim 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. 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.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 25-26.06.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej względem opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; https://www.nice.org.uk/);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; https://www.sign.ac.uk/);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; https://www.nhmrc.gov.au/);
- Tuning Research into Practice (TRIP; https://www.tripdatabase.com/);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
    - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (http://onkologia.zalecenia.med.pl/);
    - National Comprehensive Cancer Network (https://www.nccn.org/home);
    - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (https://www.pto.med.pl/);
    - European Society For Medical Oncology (https://www.esmo.org/);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *febrile neutropenia, congenital neutropenia, acquired neutropenia, neutropenia*., które umożliwiły wyszukanie rekomendacji klinicznych dla ocenianego wskazania.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne amerykańskie NCCN 2024 dotyczące stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu, hiszpański konsensus ekspertów SEIP SEHOP 2023 dot. leczenia gorączki neutropenicznej u pacjentów pediatrycznych z chorobami onkologicznymi, międzynarodowy konsensus EHA EuNet-INNOCHRON 2023 dot. diagnozy i leczenia neutropenii u dorosłych i dzieci; kanadyjskie CPS 2023 dot. leczenia neutropenii u dzieci i młodzieży z prawidłową odpornością oraz konsensus włoskich onkologów Adamo 2022 dot. prewencji neutropenii indukowanej chemioterapią.

Wytyczne NCCN 2024 zalecają stosowanie filgrastymu w profilaktyce gorączki neutropenicznej występującej w przebiegu stosowania chemioterapii.

Konsensus ekspertów SEIP SEHOP 2023 wskazują na konieczność leczenia infekcji oraz profilaktyczne stosowanie G-CSF.

Konsensus ekspertów EHA EuNet-INNOCHRON 2023 stanowi pierwszą część opracowania dot. diagnozy i leczenia neutropenii u dorosłych i dzieci. W opublikowanej dotychczas części skupiono się na przebiegu i diagnozie choroby oraz postępowaniu w przypadku kobiet w ciąży i noworodków z neutropenią. Zaleca się kontynuację stosowania G-CSF u kobiet, u których stosowano takie leczenie przed zajściem w ciążę oraz rozważenie takiego leczenia u kobiet uprzednio nieleczonych. Zaleca się regularne monitorowanie ANC podczas ciąży oraz zbadanie poziomu neutrofili u noworodka. Ponadto w przypadku ciężkich infekcji u noworodka możliwe jest zastosowanie G-CSF.

Wytyczne CPS 2023 u dzieci z prawidłową odpornością zalecają leczenie zakażeń oraz poszerzenie diagnostyki w przypadku nawracających zakażeń/neutropenii, nie odnoszą się natomiast do stosowania G-CSF.

W konsensusie onkologów Adamo 2022 dot. prewencji neutropenii indukowanej chemioterapią zaleca się ocenę ryzyka wystąpienia neutropenii/gorączki neutropenicznej w każdym cyklu chemioterapii oraz stosowanie G-CSF u pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem.

Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wytyczne kliniczne dot. leczenia neutropenii/gorączki neutropenicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NCCN 2024 (USA)	Stosowanie G-CSF w profilaktyce FN w przypadku stosowania chemioterapii: • Filgrastym (kat.1) lub tbo-filgrastym (kat. 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Źródło finansowania: NCCN Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów	○ Dzienna dawka 5 mg/kg do czasu powrotu ANC po osiągnięciu poziomu minimalnego, do normalnego lub prawie normalnego poziomu według standardów laboratoryjnych. ○ Leczenie należy rozpocząć następnego dnia lub do 3–4 dni po zakończeniu chemioterapii mielosupresyjnej i kontynuować leczenie do czasu powrotu do zdrowia. • Pegfilgrastym (kat. 1) (…) • Eflapegrastim-xnst (kat. 2A) (…) • Efbemalenograstim alfa-vuxw (kat. 2A) (…) • Należy zachować ostrożność podczas profilaktycznego podawania G-CSF pacjentom otrzymującym jednocześnie chemioterapię i radioterapię. (kat. 2A) • W przypadku wszystkich G-CSF wymienionych powyżej preferowana jest droga podskórna. (kat. 2A) *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:* *Kat. 1: W oparciu o dowody wysokiej jakości w NCCN panuje jednolita zgoda co do tego, że interwencja jest właściwa.* *Kat. 2A W oparciu o dowody niższej jakości w NCCN panuje jednolita zgoda co do tego, że interwencja jest właściwa.*
SEIP SEHOP 2023 (Hiszpania) Źródło finansowania: brak Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak występowania konfliktu interesów	Konsensus ekspertów w dziedzinach onkologii i hematologii dziecięcej oraz dziecięcych chorób zakaźnych dot. leczenia FN u pacjentów pediatrycznych z chorobami onkologicznymi (nowotwory krwi lub guzy): • Należy ocenić ryzyko ciężkiego lub przewlekłego zakażenia u pacjentów z FN, co pozwala na rozróżnienie pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem oraz dostosowanie leczenia i decyzję o leczeniu szpitalnym lub ambulatoryjnym. • Neutropenia wiąże się ze zmniejszoną odpowiedzią zapalną, dlatego gorączka u pacjenta z ciężką neutropenią lub z ryzykiem jej wystąpienia wymaga wczesnej i dokładnej oceny w celu zidentyfikowania potencjalnych ognisk zakażenia oraz ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia odpowiedniego leczenia. Ocena musi obejmować posiew krwi, pełną morfologię krwi i ocenę markerów stanu zapalnego w surowicy. Wykonanie innych testów diagnostycznych będzie oparte na konkretnym obrazie klinicznym. • Natychmiast po zakończeniu wstępnej oceny pacjenci z FN powinni rozpocząć antybiotykoterapię lekami o szerokim spektrum działania. W zależności od ocenionego ryzyka zalecane są różne podejścia: ○ pacjenci wysokiego ryzyka – stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, rozważyć podanie leków przeciwko opornym szczepom; ○ pacjenci niskiego ryzyka – obserwacja, ambulatoryjna antybiotykoterapia po monitorowaniu w szpitalu. • Dalsze leczenie przeciw zakażeniom należy dopasować do wyników posiewu. • U pacjentów z FN utrzymującą się >96 h pomimo leczenia antybiotykami należy wykonać badania w kierunku zakażenia grzybiczego. Przy stwierdzeniu takiego zakażenia należy podać odpowiednie leczenie. • Leczenie pacjentów z FN obejmuje ogólne działania wspomagające, a także środki zapobiegawcze mające na celu zmniejszenie częstości występowania i nasilenia infekcji oraz ich powikłań u pacjentów z neutropenią. Najważniejszym z nich jest stosowanie G-CSF u pacjentów z guzami litymi lub chłoniakami, co skraca czas trwania neutropenii. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.*
EHA EuNet-INNOCHRON 2023 (międzynarodowe) Źródło finansowania: EHA Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów	Konsensus ekspertów ws. diagnozy i leczenia neutropenii u dorosłych i dzieci: Szczególne przypadki – ciąża: • U kobiet z ciężką wrodzoną neutropenią, u których stosowano G-CFS przed zajściem w ciążę, zalecane jest kontynuowanie leczenia. • U kobiet nieleczonych można rozważyć podanie G-CSF podczas ciąży. • W trakcie stosowania G-CSF zaleca się regularną kontrolę ANC, szczególnie u pacjentów z autoimmunologiczną neutropenią. • Po porodzie należy sprawdzić liczbę neutrofilii u noworodka. • U noworodków z poważnymi infekcjami można rozważyć podanie G-CSF. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.*
CPS 2023 (Kanada) Źródło finansowania: brak Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów	Postępowanie w przypadku FN u dzieci i młodzieży z prawidłową odpornością FN u dzieci może być powiązana z IBI. U zdrowych dzieci prawdopodobieństwo IBI jest niskie, większość przypadków FN wynika z infekcji wirusowych. Dzieci od 6 mies. do 18 lat, u których wystąpił pierwszy epizod neutropenii bez dodatkowych czynników ryzyka, zwykle nie wymagają antybiotykoterapii. Ocena ryzyka dla IBI – należy przeprowadzić pełny wywiad i dokładne badanie fizykalne, zwracając szczególną uwagę na czynniki ryzyka IBI (stan obniżonej odporności: nowotwór, stan po przeszczepie, pierwotny niedobór odporności, leczenie immunosupresyjne, zaburzenia działania szpiku; neutropenią w wywiadzie: wcześniejsze przypadki, neutropenia wrodzona, cykliczna lub autoimmunologiczna; uprzednie ciężkie lub nawracające infekcje; urządzenie wewnątrznaczyniowe; istotne choroby współwystępujące – choroby przewlekłe, stwierdzone lub podejrzewane choroby genetyczne, opóźnienie rozwoju, niski wzrost; nieaktualne szczepienia; obciążenie rodzinne; nieprawidłowości w badaniu fizykalnym; diagnostyka

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	w kierunku innych chorób, np. zaburzeń innych linii komórek krwi). Dzieci obciążone którymkolwiek czynnikiem ryzyka są uważane za osoby wysokiego ryzyka i należy zapewnić im indywidualną opiekę. Dzieci i młodzież z neutropenią z ryzykiem IBI: • W przypadku złego samopoczucia należy pobrać krew na posiew i bezzwłocznie rozpocząć antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania. • W przypadku dobrego samopoczucia leczenie powinno być zindywidualizowane pod opieką pediatry. Często konieczne jest dożylne podanie antybiotyków, dziecko może zostać przyjęte do szpitala lub wypisane do domu, jednak musi pozostawać pod ścisłą obserwacją ambulatoryjną. Dzieci i młodzież z neutropenią bez ryzyka IBI: • Pacjenci z ANC ≥1.0 × 10^9/L mogą być leczeni tak samo jak osoby z prawidłowym ANC. • Pacjenci z ANC od 0,5 do <1.0 × 10^9/L nie wymagają rutynowego podawania antybiotyków. Należy zlecić powtórną morfologię w ciągu 1-3 mies. • Pacjenci z ciężką neutropenią (<0,5 × 10^9/L): o Należy wykonać posiew krwi obwodowej. Należy rozważyć dodatkowe badanie moczu oraz posiew moczu u dzieci z nietrzymaniem moczu oraz objawami lub czynnikami ryzyka zakażenia dróg moczowych. W oparciu o obraz kliniczny należy rozważyć dodatkowe badania: RTG klatki piersiowej, PCR na obecność wirusów charakterystycznych dla dróg oddechowych. o Dzieci z dobrym samopoczuciem z ANC <0,5 × 10^9/L i bez czynników ryzyka IBI uważa się za pacjentów niskiego ryzyka. Antybiotyki zwykle nie są wskazane, ale można je rozważyć, gdy ANC u dziecka wynosi od 0 do 0,2 × 10^9/L. Należy prowadzić ścisłą obserwację ambulatoryjną pacjenta w ciągu 24 do 48 godzin. Zalecane są jasne instrukcje dotyczące wypisu i rozważenie konsultacji z pediatrą lub hematologiem dziecięcym. o Skierowanie pacjenta ambulatoryjnego do pediatry lub hematologa dziecięcego powinno zostać zorganizowane po 4–6 tygodniach, jeśli ANC dziecka utrzymuje się na poziomie <0,5 × 10^9/L, lub wcześniej, jeśli ocena okresowa wykaże inne nieprawidłowości w linii komórkowej. Do czasu ustąpienia ciężkiej neutropenii dziecko, u którego wystąpiła nowa gorączka, powinno zostać pilnie zbadane. o Należy edukować rodziców, opiekunów i pacjenta (jeśli to konieczne) przed wypisem ze szpitala. Powinni znać oznaki i objawy sepsy (np. bladość, letarg lub niski poziom świadomości, splątanie, uporczywe wymioty, utrzymująca się gorączka) oraz powody konieczności pilnej konsultacji lekarskiej. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.*
Adamo 2022 **(Włochy)** Źródło finansowania: Sandoz Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów	Konsensus onkologów dot. prewencji neutropenii indukowanej chemioterapią: • W aktualnej praktyce klinicznej wybór chemioterapii powinien uwzględniać ocenę potencjalnego ryzyka wystąpienia FN. • Należy przeprowadzać ocenę ryzyka FN w każdym cyklu chemioterapii, aby uniknąć niewłaściwego lub niepotrzebnego leczenia. • Biopodobne G-CSF można stosować w rutynowej praktyce klinicznej, ponieważ ich skuteczność i bezpieczeństwo są zbliżone do oryginalnych G-CSF. • Pegylowane formy G-CSF mogą być korzystne w zmniejszaniu ciężkiej neutropenii i FN. • Podanie długo działającego G-CSF powinno nastąpić od 24 do 72 godzin po zakończeniu podawania chemioterapii. • Czas trwania leczenia krótko działającym G-CSF musi być odpowiedni i zgodny z wytycznymi AIOM, aby zmniejszyć częstość powikłań związanych z neutropenią wywołaną chemioterapią. • Pierwotna profilaktyka za pomocą G-CSF u pacjentów poddawanych chemioterapii z ryzykiem wystąpienia FN ≥ 20% może zmniejszyć ryzyko hospitalizacji, zachorowalności i śmiertelności. • Pierwotna profilaktyka za pomocą G-CSF jest wskazana u pacjentów poddawanych chemioterapii z ryzykiem wystąpienia FN ≥20%, wymagającej utrzymania intensywności dawki. • W przypadku pacjentów poddawanych chemioterapii, w przypadku których ryzyko wystąpienia FN wynosi 10-20%, decyzję o stosowaniu G-CSF należy podjąć na podstawie stanu klinicznego pacjenta. • Zaleca się stosowanie długo działającego G-CSF w profilaktyce pierwotnej i wtórnej w przypadku schematów chemioterapii z ryzykiem neutropenii ≤500 komórek/uL, gdy cel leczenia koreluje z utrzymaniem intensywności dawki. *Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.*

Skróty: AIOM – *Associazione Italiana Oncologia Medica*); ANC – bezwzględna liczba neutrofili; CPS – Canadian Paediatric Society; EHA – European Hematology Association; EuNet-INNOCHRON – European Network for the Innovative Diagnosis and Treatment of Chronic Neutropenias; FN – gorączka neutropeniczna (ang. *febrile neutropenia*); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor); IBI – inwazyjne infekcje bakteryjne (ang. *invasive bacterial infections*); NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*; RTG – badanie rentgenowskie; SEIP – Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases); SEHOP – Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających filgrastym we wskazaniu: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto lipiec 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.17.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

- 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 neutrofili (ANC) ≤ 0,5 x 10^9/l oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie;
- przewlekła neutropenia (ANC ≤1,0 x 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.

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez); badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. W przypadku braku odnalezienia badań RCT decydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych.

Inne: Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, opublikowane w języku polskim i angielskim po 30 lipca 2021 r.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.1 do niniejszego opracowania.

3.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań (opublikowanych od lipca 2021 r.) spełniających kryteria włączenia.

Gorączka neutropeniczna

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

Neutropenia wrodzona

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

Neutropenia nabyta

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

3.1.2. Dodatkowe dowody

W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania, które nie spełniły kryteriów włączenia, jednak analitycy zadecydowali o opisaniu ich w ramach niniejszego opracowania, ze względu na fakt, iż dotyczyły występowania neutropenii jako powikłania leczenia niezwiązanego ze wskazaniami opisanymi w ChPL.

Poniżej przedstawiono 2 badania retrospektywne/opisy przypadków Béchard 2021 oraz Rossi 2022 związane z występowaniem neutropenii nabytej w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Tabela 3. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z neutropenią nabytą

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Béchard 2021 Źródła finansowania: granty naukowe l'Université Laval, Fonds de Recherche du Québec – Santé; firmy: Janssen, Otsuka-Lundbeck Alliance, Sunovion, Mylan. Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.	Typ badania: seria przypadków, retrospektywne Interwencja: G-CSF - filgrastym Czas trwania terapii: różny w zależności od pacjenta Okres obserwacji: 3 lata (średnia)	Kryteria włączenia: • dorośli pacjenci z neutropenią lub agranulocytozą (< 1,5 x 10^9 komórek/L) leczeni klozapiną, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę G-CSF Kryteria wykluczenia: • pacjenci z aktywną chorobą nowotworową Liczba pacjentów: N=8	• ustąpienie neutropenii i podtrzymanie leczenia klozapiną • wystąpienie zgonu • bezpieczeństwo
Rossi 2022 Źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania (publiczne, komercyjne etc.) Konflikt interesów: Autorzy przedstawili deklarację konfliktu interesów	Typ badania: seria przypadków, przegląd systematyczny Cel badania: ocena cech klinicznych i efektów leczenia neutropenii występującej u pacjentów z SM stosujących leki zaliczane do przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 Czas trwania terapii: różny w zależności od pacjenta Okres obserwacji: różny w zależności od pacjenta	Kryteria włączenia: • diagnoza dowolnej klinicznej postaci stwardnienia rozsianego zgodnie z dostępnymi kryteriami diagnostycznymi; • leczenie rytuksymabem lub okrelizumabem; • rozwój neutropenii (ANC <1,5 × 10^9/L). Kryteria wykluczenia: • nie zdefiniowano Liczba pacjentów: N=19 (3 – opisy przypadków; 16 z przeglądu systematycznego)	• nie zdefiniowano

Wyniki

Béchard 2021

W retrospektywnej serii przypadków Béchard 2021, oceniano wpływ stosowania G-CSF na umożliwienie kontynuacji lub ponowne podjęcie leczenia klozapiną w przypadku wystąpienia neutropenii. W analizie uwzględniono 8 dorosłych pacjentów z neutropenią lub agranulocytozą leczonych klozapiną, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę G-CSF.

W średnio 3-letnim okresie obserwacji, u 3 z 8 pacjentów w wyniku zastosowania filgrastimu podtrzymano leczenie klozapiną pomimo epizodów neutropenii. Nie obserwowano żadnych zgonów ani powikłań infekcyjnych związanych z wznowieniem leczenia klozapiną po zastosowaniu G-CSF.

Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym był łagodny, krótkotrwały ból pleców. U 7/8 pacjentów filgrastym stosowano „w razie potrzeby" w dawce 300 mcg, podanie podskórne.

W ramach wniosków zaznaczono, że uzyskane wyniki sugerują dobrą tolerancję G-CSF stosowanych „w razie potrzeby" co może pozwolić na ponowne podjęcie leczenia klozapiną u niektórych, starannie wybranych pacjentów. Przy czym dalsze badania mogą pomóc lepiej określić potencjalnych kandydatów i optymalny schemat takiej strategii leczenia.

Rossi 2022

Ogółem analizą objęto 19 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM), u których w terapii stosowano przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (3 – opisy przypadków; 16 z przeglądu systematycznego). Neutropenia wystąpiła u 11 pacjentów leczonych okrelizumabem i u 8 pacjentów leczonych rytuksymabem. U większości tych pacjentów stwierdzono neutropenię późną, która wystąpiła przy medianie 90 dni. W terapii neutropenii wyłącznie G-CSF (w tym filgrastym) otrzymywało 2/19 (10,5%) a G-CSF + antybiotyki u 6/19 (47,4%).

Nie obserwowano nawrotu MS po zastosowaniu G-CSF. U pacjentów, u których zastosowano w terapii G-CSF obserwowano poprawę wskaźnika ANC (bezwzględna liczba neutrofili).

3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby raportu nr OT.4221.17.2021 nie odnaleziono badań opublikowanych po 30.07.2021 r. spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona i neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Przedstawiono dodatkowe dowody dla wskazania neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL – dwa badania, Béchard 2021 oraz Rossi 2022.

W retrospektywnej serii przypadków Béchard 2021, oceniano wpływ stosowania G-CSF na umożliwienie kontynuacji lub ponowne podjęcie leczenia klozapiną w przypadku wystąpienia neutropenii. W analizie uwzględniono 8 dorosłych pacjentów z neutropenią lub agranulocytozą leczonych klozapiną, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę G-CSF. W średnio 3-letnim okresie obserwacji, u 3 z 8 pacjentów w wyniku zastosowania filgrastymu podtrzymano leczenie klozapiną, które w przeciwnym razie musiałoby zostać przerwane. Nie obserwowano żadnych zgonów ani powikłań infekcyjnych związanych ze wznowieniem leczenia klozapiną po zastosowaniu G-CSF. Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym był łagodny, krótkotrwały ból pleców.

Celem badania Rossi 2022 była ocena cech klinicznych i leczenia neutropenii występującej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (MS) stosujących leki zaliczane do przeciwciał monoklonalnych anty-CD20. W terapii neutropenii, wyłącznie G-CSF (w tym filgrastym) otrzymywało 2/19 pacjentów (10,5%), a G-CSF + antybiotyki 6/19 pacjentów (47,4%). Nie obserwowano nawrotu MS po zastosowaniu G-CSF. U pacjentów, u których zastosowano w terapii G-CSF obserwowano poprawę wskaźnika ANC.

Do ograniczeń włączonych badań należy zaliczyć ich ograniczoną jakość (serie przypadków) oraz małą liczebność. Ponadto, podstawowe ograniczenie badania Rossi 2022 stanowi brak zdefiniowania stosowanej u pacjentów substancji z grupy G-CSF (do której należy filgrastym, ale występują również formy pegylowane G-CSF tj. pegfilgrastym i lipegfilgrastym).

Odnalezione w przeglądzie Agencji przeprowadzonym w 2021 r. (raport OT.4221.17.2021) badania obejmowały dwa badania retrospektywne Lino 2018 i Hamel 2019 (z grupą kontrolną oraz jednoramienne), oraz prospektywne badanie obserwacyjne Herrero 2019.

Badania te cechowały się licznymi ograniczeniami. Uczestniczyły w nich małoliczne grupy pacjentów, w badaniu Hamel 2019 nie zdefiniowano stosowanej u pacjentów substancji z grupy G-CSF. 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 nie uzyskano danych. 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 ± 368 do 3372 ± 3694 komórek/μL. Natomiast wśród pacjentów, którzy nie otrzymali terapii G-CSF wskaźnik ANC uległ zmianie z 600 ± 290 do 2143 ± 985 komórek/μL. Mediana leczenia G-CSF wyniosła 9 dni (IQR – przedział międzykwartylowy: 4-14).

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 nieziarniczym. Jedynie pacjenci z zespołem mielodysplastycznym (tj. 3 osoby [25%], w grupie otrzymującej filgrastym biopodobny (BF) i 2 osoby [20%] w grupie otrzymującej filgrastym oryginalny (OF)) i ok. 40% pacjentów z pozostałymi rozpoznaniami stanowili populację docelową zgodną z kryteriami włączenia do ówczesnego 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 pozarejestracyjnym. Rekonstrukcja całkowitej liczby neutrofili (ANC ≥ 0,5 × 10^9 komórek/L) nastąpiła po średnio 22 dniach (przedział: 16-37 dni) w grupie stosującej BF (n=12 pacjentów) i 25 dniach (przedział: 18-38 dni) w grupie stosującej 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 × 10^9

komórek/L. Nie wykazano IS różnic między grupami w częstości występowania gorączki neutropenicznej (p>0,99). Oceniono, że średni czas trwania terapii do osiągnięcia rekonstrukcji hematopoezy 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 hematopoezy (p=0,14).

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

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej podobnie jak w 2021 r. jest brak wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo filgrastymu w omawianych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań dotyczących innych niż uwzględnione we włączonych badaniach neutropenii nabytych niezwiązanych z chemioterapią lub występujących po chemioterapii cytotoksycznej z powodu przewlekłej białaczki szpikowej. Ponadto na potrzeby ówczesnej analizy nie odnaleziono badań, które umożliwiałyby porównanie skuteczności filgrastymu z inną możliwą do zastosowania w polskich warunkach technologią lekową lub jej brakiem.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne	
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Growth Factors, Version 3.2024 — January 30, 2024 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493 (data dostępu: 26.06.2024 r.)
SEIP SEHOP 2023	Martínez Campos L, Pérez-Albert P, Ferres Ramis L, et al. Consensus document on the management of febrile neutropenia in paediatric haematology and oncology patients of the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). An Pediatr (Engl Ed). 2023 Jun;98(6):446-459. doi: 10.1016/j.anpede.2023.03.010. Epub 2023 May 31. PMID: 37268527.
EHA EuNet 2023	Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. Hemasphere. 2023 Mar 30;7(4):e872. doi: 10.1097/HS9.0000000000000872. Erratum in: Hemasphere. 2023 Apr 27;7(5):e897. doi: 10.1097/HS9.0000000000000897. PMID: 37008163; PMCID: PMC10065839.
CPS 2023	Lirette MP, Wright N, Trottier ED, Beck CE. Management of febrile neutropenia in immunocompetent children and youth. Paediatr Child Health. 2023 Jul 22;28(5):324-330. doi: 10.1093/pch/pxac127. PMID: 37484042; PMCID: PMC10362957.
Adamo 2022	Adamo V, Antonuzzo L, Danova M, et al. Supportive therapies in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia and appropriate use of granulocyte colony-stimulating factors: a Delphi consensus statement. Support Care Cancer. 2022 Dec;30(12):9877-9888. doi: 10.1007/s00520-022-07430-7. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36334157; PMCID: PMC9715510.
Pozostałe publikacje	
Béchard 2021	Béchard L, Corbeil O, Plante M, et al. Clozapine rechallenge following neutropenia using granulocyte colony-stimulating factor: A Quebec case series. J Psychopharmacol. 2021 Sep;35(9):1152-1157.
Rossi 2022	Rossi L, Dinoto A, Bratina A, et al. Neutropenia complicating anti-CD20 treatment in patients with multiple sclerosis: A retrospective case series and a systematic review of reported cases. Mult Scler Relat Disord. 2022 Dec;68:104090
ChPL Accofil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 15.03.2024 r.)
ChPL Zarzio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.05.2024 r.)
Raport OT.4221.17.2021	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
Raport nr 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
Raport nr 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
Raport nr AOTM-BP-434-5/2013	Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport skrócony w sprawie refundacji we wskazaniach pozarejestracyjnych
Badania uwzględnione w raporcie nr OT.4221.17.2021	
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 colonystimulating 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

5. Załączniki

5.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 20.06.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	filgrastim[MeSH Terms]	2 323
#2	filgrastim[Title/Abstract] OR neupogen[Title/Abstract] OR topneuter[Title/Abstract] OR "TBO Filgrastim"[Title/Abstract] OR "TBO-Filgrastim"[Title/Abstract] OR "Filgrastim-sndz"[Title/Abstract] OR Zarxio[Title/Abstract] OR "R-metHuG-CSF"[Title/Abstract] OR "R metHuG-CSF"[Title/Abstract] OR "G-CSF Recombinant, Human Methionyl"[Title/Abstract] OR "G CSF Recombinant, Human Methionyl"[Title/Abstract] OR "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Title/Abstract] OR "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Title/Abstract]	2 365
#3	(filgrastim[MeSH Terms]) OR (filgrastim[Title/Abstract] OR neupogen[Title/Abstract] OR topneuter[Title/Abstract] OR "TBO Filgrastim"[Title/Abstract] OR "TBO-Filgrastim"[Title/Abstract] OR "Filgrastim-sndz"[Title/Abstract] OR Zarxio[Title/Abstract] OR "R-metHuG-CSF"[Title/Abstract] OR "R metHuG-CSF"[Title/Abstract] OR "G-CSF Recombinant, Human Methionyl"[Title/Abstract] OR "G CSF Recombinant, Human Methionyl"[Title/Abstract] OR "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Title/Abstract] OR "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Title/Abstract])	3 326
#4	neutropenia[Title/Abstract] OR "febrile neutropenia"[Title/Abstract] OR "severe congenital neutropenia"[Title/Abstract]	42 150
#5	neutropenia[MeSH Terms]	41 011
#6	"Barth syndrome"[Title/Abstract] OR "neutropenic enterocolitis"[Title/Abstract]	801
#7	((neutropenia[Title/Abstract] OR "febrile neutropenia"[Title/Abstract] OR "severe congenital neutropenia"[Title/Abstract]) OR (neutropenia[MeSH Terms])) OR ("Barth syndrome"[Title/Abstract] OR "neutropenic enterocolitis"[Title/Abstract])	68 294
#8	((filgrastim[MeSH Terms]) OR (filgrastim[Title/Abstract] OR neupogen[Title/Abstract] OR topneuter[Title/Abstract] OR "TBO Filgrastim"[Title/Abstract] OR "TBO-Filgrastim"[Title/Abstract] OR "Filgrastim-sndz"[Title/Abstract] OR Zarxio[Title/Abstract] OR "R-metHuG-CSF"[Title/Abstract] OR "R metHuG-CSF"[Title/Abstract] OR "G-CSF Recombinant, Human Methionyl"[Title/Abstract] OR "G CSF Recombinant, Human Methionyl"[Title/Abstract] OR "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Title/Abstract] OR "Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Title/Abstract])) AND (((neutropenia[Title/Abstract] OR "febrile neutropenia"[Title/Abstract] OR "severe congenital neutropenia"[Title/Abstract]) OR (neutropenia[MeSH Terms])) OR ("Barth syndrome"[Title/Abstract] OR "neutropenic enterocolitis"[Title/Abstract]))	1 566
#9	from 2021 - 2024	191

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 20.06.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp filgrastim/	4 267
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.	4 322
3	1 or 2	6 707
4	(neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia").ab,kw,ti.	76 770
5	("Barth syndrome" or "neutropenic enterocolitis").ab,kw,ti.	1 103
6	6 4 or 5	77 425
7	3 and 6	2 246
8	7 and 2021:2024.(sa_year).	385

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 20.06.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Filgrastim] explode all trees	445
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"	1 369
3	#1 or #2	1 369
4	neutropenia or "febrile neutropenia" or "severe congenital neutropenia"	15 939
5	Barth syndrome or "neutropenic enterocolitis"	88
6	#4 or #5	16 009
7	#3 and #6	511
8	Publication date between 1.07.2021 and 20.06.2024	31

5.2. Wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

Nazwa, postać i dawka	Opak.	GTIN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów									
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	05055565713846	52,60	56,81	60,22	68,15	32,97	ryczałt	38,38
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	05055565713860	133,91	144,62	153,30	170,28	164,87	ryczałt	8,61
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	05055565726068	192,35	207,74	220,20	239,02	230,82	ryczałt	11,40
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	05055565713853	88,60	95,69	101,43	111,66	52,76	ryczałt	62,10
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	05055565713877	223,10	240,95	255,41	275,07	263,79	ryczałt	14,48
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	05055565726075	317,92	343,35	363,96	386,31	369,31	ryczałt	20,20
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990687787	134,69	145,47	154,19	171,17	164,87	ryczałt	9,50
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990687848	213,25	230,31	244,13	263,79	263,79	ryczałt	3,20

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania