



Opinia Rady Przejrzystości
nr 300/2013 z dnia 28 października 2013 r.
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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancje czynne:

- 1) Filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS),*
- 2) Lenograstimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna;*
- 3) Pegfilgrastimum we wskazaniach: profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym.*

Uzasadnienie

Przedmiotowe technologie mają udokumentowaną skuteczność w omawianych wskazaniach, w stopniu stanowiącym podstawę rekomendacji ich stosowania, wydanych przez wiele zaleceń międzynarodowych oraz polskich ekspertów. Rada uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych



chemioterapii cytotoksycznej oraz jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynne: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
456	Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml, 5 fiol.a 1 ml, EAN: 5909990312214	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - ujęte - immunostymulatory - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)
457		Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990830510		
458		Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990830619		
459		Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5ml, 5 amp.-strz. po 0,5ml, EAN: 5909990904778		
460		Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5ml, 5 amp.-strz. po 0,5ml, EAN: 5909990904808		
461		Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę, EAN: 5909990739387		
462		Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml, 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę, EAN: 5909990739448		
463		Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln. j/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687763		
464		Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln. j/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687800		
621		Lenograstimum		
622	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do			

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU, 5 fioł. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G, EAN: 5909990742066		pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna
894	Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml, 1 amp.-strz.a 0,6 ml (z zab.igly), EAN: 5909990007523		Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Punktem wyjściowym dla wszystkich wskazań pozarejestryjnych określonych w zleceniu dla substancji czynnych filgrastim, lenograstim i pegfilgrastim jest neutropenia.

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ μ l. Wyróżnia się neutropenię lekką (>1000/ μ l), łagodną (500-1000/ μ l) i ciężką (<500/ μ l, inaczej agranulocytoza; czasem jako agranulocytozę określa się całkowity brak neutrofilów we krwi). Neutropenia łagodna i ciężka predysponuje do zakażeń, które mogą szybko postępować i stanowić zagrożenie dla życia.

Przyczynami zmniejszenia liczby neutrofilów są: niedokrwistość aplastyczna, zakażenia wirusowe, chemioterapia i radioterapia, choroby autoimmunologiczne oraz leki. [Szczeklik 2005]

Neutropenie, w zależności od ich przyczyny, dzieli się na wrodzone i nabyte.

Wrodzone neutropenie stanowią heterogenną grupę pierwotnych niedoborów odporności, których wspólną cechą jest stałe, znaczne zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych (< 0,5 G/l). Oprócz izolowanej ciężkiej wrodzonej neutropenii wyróżnia się liczne zespoły, których elementem może być neutropenia o różnym nasileniu, w tym zespół hiper-IgM i zespół WHIM.

Zespół WHIM (warts, hipogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) to niedobór odporności zaliczany do wrodzonych zespołów z neutropenią bez hipopigmentacji, który charakteryzuje się występowaniem brodawek, niedoboru immunoglobulin, nawracających infekcji układu oddechowego i mielokateksją, polegającą między innymi na retencji dojrzałych granulocytów w szpiku kostnym.

Zespół hiper-IgM to niedobór odporności zaliczany do wrodzonych zespołów z neutropenią bez hipopigmentacji. Termin ten oznacza neutropenię przebiegającą z niedoborem immunoglobulin.

Neutropenie nabyte jak nazwa wskazuje mają charakter wtórny i mogą się rozwinąć w następstwie określonych stanów klinicznych lub ekspozycji na określone czynniki.

Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) to niedobór odporności zaliczany do wrodzonych zespołów z neutropenią o etiologii genetycznej, jednak sama neutropenia występująca w tym zespole ma charakter nabyty w wyniku autoimmunizacji.

Neutropenia w wyniku chemioterapii jest najczęstszym powikłaniem hematologicznym obserwowanym u chorych na nowotwory w trakcie leczenia przeciwnowotworowego i znacznie ograniczającym możliwość jej stosowania. Neutropenia ta ma ostry przebieg, niesie ze sobą dużo wyższe ryzyko infekcji niż neutropenia przewlekła, jest przyczyną częstych i trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i/lub grzybiczych, może prowadzić też do dysfunkcji wielonarządowej, posocznicy z hipotonią lub wstrząsu septycznego, co rodzi konieczność stosowania profilaktyki.

Gorączka neutropeniczna (FN, ang. febrile neutropenia), definiowana według Infectious Diseases Society of America (IDSA) jako temperatura w jamie ustnej $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się co najmniej godzinę oraz liczba neutrofilów <500/ μ l (neutropenia stopnia 4;

agranulocytoza) lub $<1000/\mu\text{l}$ (neutropenia stopnia 3), jeżeli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości $<500/\mu\text{l}$.

Anemia aplastyczna (AA, ang. aplastic anaemia, inaczej niedokrwistość aplastyczna), to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wszystkie substancje należą do grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF). G-CSF stymulują proliferację i różnicowanie ukierunkowanych komórek krwiotwórczych linii granulocytowej. Wywierają także działanie przeciwzapalne i immunoregulujące. Po kilku godzinach od podania G-CSF we krwi obwodowej wzrasta liczba neutrofilów oraz pojawiają się formy mniej zróżnicowane (nawet promielocyty i mieloblasty). Liczba leukocytów zaczyna spadać w ciągu 4-7 dni od zaprzestania podawania leku.

Alternatywne technologie medyczne

Czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) refundowane w Polsce w zakresie wskazań pozarejestacyjnych są stosowane wymiennie, stąd nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie komparatora, gdyż stanowią alternatywę dla siebie nawzajem.

Jako potencjalne komparatory rozpatrywać można także czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów (GM-CSF, ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań bezpośrednio odnoszących się do wskazań pozarejestacyjnych dla filgrastimu, lenograstimu i pegfilgrastimu, wyszczególnionych w zleceniu Ministra Zdrowia. Dostępne dowody naukowe w postaci przeglądów systematycznych (Cooper 2011, Sourgens 2011, Gafter-Gvili 2011, Herbst 2009, Gurion 2011, Gurion 2009) wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych. Dodatkowo na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że stosowanie wyżej wymienionych technologii 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 ocenianych technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak: śmiertelność, przeżycie całkowite i jakości życia.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, European Medicines Agency (EMA) ani Food and Drug Administration (FDA) nie opublikowały na swoich stronach alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających filgrastim, pegfilgrastim i lenograstim. Na stronie FDA odnaleziono jedynie informację o korekcie w ulotce sekcji dotyczącej bezpieczeństwa dla leków zawierających powyższe substancje.

Jako działania niepożądane związane z stosowaniem G-CSF wymieniane są: bóle kostne (około 25% leczonych), bóle mięśniowe (kończyn, okolicy L-S), nieznaczne powiększenie śledziony i/lub wątroby, nieznaczne obniżenie płytek krwi (97% leczonych), umiarkowana lub łagodna niedokrwistość (65% leczonych), odwracalny wzrost: UA, LDH, PA, Aspat, Alat; wysypka odropodobna lub rumień, osteopenia i osteoporoza, ból głowy, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, zmęczenie, obniżone łaknienie; krwinkomocz, martwicze zapalenie naczyń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono źródeł danych zawierających oszacowanie populacji docelowej dla ocenianych wskazań.

Zgodnie z informacją od eksperta klinicznego, populacja dla neutropenii wrodzonej wynosi 52 osoby, zaś dla niedoborów odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) wynosi jedynie 2 osoby.

Z uwagi na fakt, że G-CSF podaje się na kilogram masy ciała oraz z różną częstotliwością, wnioskowanie o faktycznym wpływie na budżet płatnika jest utrudnione i obciążone dużym ryzykiem błędu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 18 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania filgrastimu, lenograstimu i pegfilgrastimu, wydanych przez towarzystwa zdrowotne i ośrodki: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Polska - Polska Unia Onkologii (PUO), Stanowisko Polskich Ekspertów 2009, PRESCRIRE, Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH), Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN), North Wales Cancer Network (NWCN), Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), European Society for Medical Oncology (ESMO), East Midlands Network Guideline (EMCN), Scottish Medical Consortium (SMC), Canadian supportive care recommendations (CSCR).

Zdecydowana większość rekomendacji jest pozytywna w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Niektóre rekomendacje (NCCN 2010, ASCO 2006) są negatywne w zakresie stosowania G-CSF w przypadku gorączki neutrocytowej ze względu na wysokie ryzyko komplikacji (infekcje). Polska Unia Onkologii 2009 dała negatywną rekomendację stosowania G-CSF u pacjentów którzy poddawani są równoczesnej radiochemii.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących refundacji filgrastimu, lenograstimu i pegfilgrastimu wydanych przez Haute autorité de santé (HAS), Lothian Joint Formulary (LJF), London New Drugs Group (LNDG), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Committee to Evaluate Drugs (CED), Scottish Medicines Consortium (SMC), Health Canada (HC).

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady Przejrzystości część spośród wskazań dla omawianych leków wymienionych w zleceniu zawarta jest we wskazaniach wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Rada zwraca również uwagę na wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania omawianych leków w niektórych postaciach anemii aplastycznej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-434-5/2013, Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Raport skrócony w sprawie refundacji we wskazaniach pozarejestrowanych, październik 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 28 października 2013 roku.