





Analiza efektywności klinicznej dla lipegfilgrastymu (Lonquex<sup>®</sup>) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)  
(wersja z 16.12.2013 r.)





©

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Raport wykonano na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska*

## SPIS TREŚCI

1. [REDACTED]	8
2. INDEKS SKRÓTÓW	9
3. STRESZCZENIE	14
4. METODYKA	20
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	20
4.2. Pytanie kliniczne	22
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	22
4.4. Metody identyfikacji badań	25
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	25
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	27
4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	28
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	29
4.6. Ocena jakości danych	30
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	30
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	32
4.7. Analiza ilościowa	32
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej	32
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	32
4.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń	33
4.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	33
4.8. Metaanaliza statystyczna	34
4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	34
4.8.2. Analiza heterogeniczności	34
4.8.3. Wybór modelu oceny efektu	35
4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	35
5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ LIPEGFILGRASTYMU Z PEGFILGRASTYMEM W CELU SKRÓCENIA CZASU TRWANIA NEUTROPENII I ZMNIJSZENIA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA NEUTROPENII Z GORĄCZKĄ U DOROSŁYCH PACJENTÓW PODDANYCH CHEMIOTERAPII CYTOTOKSYCZNEJ Z POWODU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	37
[REDACTED]	40
[REDACTED]	42
[REDACTED]	46
[REDACTED]	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	51
[REDACTED]	54







<b>10.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej .....</b>	<b>174</b>
<b>11. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>176</b>
<b>11.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....</b>	<b>176</b>
<b>11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....</b>	<b>177</b>
<b>11.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....</b>	<b>180</b>
<b>11.4. Opis arkusza Jadad .....</b>	<b>181</b>
<b>11.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....</b>	<b>181</b>
<b>11.5. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>183</b>
<b>11.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....</b>	<b>183</b>
<b>11.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....</b>	<b>184</b>
<b>11.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych                 dychotomicznych (1/2) .....</b>	<b>185</b>
<b>11.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych                 dychotomicznych (2/2) .....</b>	<b>186</b>
<b>11.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....</b>	<b>187</b>
<b>11.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....</b>	<b>188</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>189</b>
<b>12.1. Badania włączone do analizy głównej.....</b>	<b>189</b>
<b>12.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>191</b>
<b>12.3. Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>192</b>
<b>12.4. Badania wyłączone z analizy głównej .....</b>	<b>193</b>
<b>13. SPIS TABEL .....</b>	<b>195</b>
<b>14. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>199</b>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>ADAs</b>	przeciwciała przeciwlkowe ( <i>anti-drug antibodies</i> )
<b>ADR</b>	<i>adverse drug reaction</i>
<b>AEs</b>	działania niepożądane ( <i>adverse events</i> )
<b>AKL</b>	Analiza efektywności klinicznej
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilii ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznej
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ARDS</b>	zespół ostrej niewydolności oddechowej ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> )
<b>bd</b>	brak danych
<b>BMI</b>	współczynnik masy ciała ( <i>body mass index</i> )
<b>CADTH</b>	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>CL<sub>R</sub></b>	klirens nerkowy
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfatyczna
<b>CML</b>	przewlekła białaczka szpikowa
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CTC NCI</b>	<i>Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute</i>

<b>d</b>	dość
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DSN</b>	czas trwania ciężkiej neutropenii ( <i>duration of severe neutropenia</i> )
<b>DVSN</b>	czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii ( <i>duration of very severe neutropenia</i> )
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence Based Medicine</i> )
<b>ECOG</b>	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EED</b>	<i>Economic Evaluation Database</i>
<b>EMA</b>	<i>The European Medicines Agency</i>
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EORTC</b>	<i>Europejska Organizacja Badań i Leczenia Nowotworów</i>
<b>EORTC QLQ C30</b>	kwestionariusz jakości życia utworzony przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>EORTC QLQ BR23</b>	kwestionariusz jakości życia pacjentek z nowotworem piersi utworzony przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające ( <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>etc.</b>	i tak dalej ( <i>et cetera</i> )
<b>FIL</b>	filgrastym
<b>G-CSF</b>	ludzki czynnik wzrostu granulocytów
<b>GM-CSF</b>	czynniki stymulujące kolonie granulocytów i makrofagów
<b>GN</b>	gorączka neutropeniczna
<b>GRADE</b>	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>
<b>h</b>	godzina ( <i>hour</i> )
<b>HR</b>	hazard względny ( <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IA</b>	Instytut Arcana

<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>intention-to-treat</i> )
<b>i.v.</b>	dożylnie
<b>JADAD</b>	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
<b>LIPEGF</b>	lipegfilgrastym
<b>LSM</b>	metoda najmniejszych kwadratów ( <i>least squares metod</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich ( <i>mean difference</i> )
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>min.</b>	minuta
<b>mL</b>	mililitr ( $10^{-3}$ L)
<b>ms</b>	milisekunda ( $10^{-3}$ s)
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>n</b>	liczba przypadków
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NFZ</b>	<i>Narodowy Fundusz Zdrowia</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NNH</b>	<i>number needed to harm</i>
<b>NNT</b>	<i>number needed to treat</i>
<b>np.</b>	na przykład
<b>ns</b>	nieistotne statystycznie

<b>NSCLC</b>	niedrobnokomórkowy rak płuc ( <i>non-small-cell lung cancer</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>OR</b>	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>PEGF</b>	pegfilgrastym
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania
<b>p</b>	znamiennosc statystyczna ( <i>p-value</i> )
<b>pkt.</b>	punkt
<b>PL</b>	placebo
<b>PSUR</b>	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>pts.</b>	pacjenci ( <i>patients</i> )
<b>r.</b>	rok
<b>RB</b>	korzyści względne ( <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne ( <i>randomized clinical trials</i> )
<b>RR</b>	współczynnik ryzyka ( <i>risk ratio</i> )
<b>r. ż.</b>	rok życia
<b>QUOROM</b>	diagram wyszukiwania publikacji
<b>SBU</b>	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii ( <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i> )
<b>s.c.</b>	podskórnice
<b>SCLC</b>	drobnokomórkowy rak płuc
<b>SD</b>	odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy ( <i>standard error</i> )
<b>TEAE</b>	działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ( <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TEADR</b>	TEAE związane z zastosowanym leczeniem

<b>t<sub>1/2</sub></b>	czas półtrwania
<b>t<sub>1/2,acc</sub></b>	efektywny czas półtrwania
<b>t<sub>max</sub></b>	czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia
<b>t<sub>j</sub></b>	to jest
<b>tyg.</b>	tygodnie
<b>twz.</b>	tak zwany
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>µg</b>	mikrogram (10 <sup>-6</sup> gram)
<b>wg</b>	według
<b>w/w</b>	wyżej wymieniony
<b>vs</b>	versus



### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex®) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką wykazuje nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z pegfilgrastymem?

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych,

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska*.

spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.6.8*.

#### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej lipegfilgrastymu z pegfilgrastymem w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne, wielośrodkowe badania kliniczne (*Study XM22-02, Study XM22-03*) z randomizacją (*podtyp II A*) oraz podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do analizy. W obu eksperymentach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną lipegfilgrastymu z pegfilgrastymem w leczeniu pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu raka piersi w stadium zaawansowania II-IV celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką.

Aktualnie badanie *Study XM22-03* jest już opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji. Natomiast badanie *Study XM22-02* jest w dalszym ciągu opublikowane jedynie w postaci licznych abstraktów lub posterów konferencyjnych. Należy jednak podkreślić, iż Firma Zlecająca udostępniła autorom niniejszego raportu manuskrypt do ww. badania celem przeprowadzenia wiarygodnej analizy efektywności klinicznej.

Włączone do analizy badanie *Study XM22-03* jest eksperymentem typu *non-inferiority*. Natomiast badanie *Study XM22-02* jest eksperymentem, w którym poszukiwano optymalnej dawki

lipegfilgrastymu (testowano 3 dawki LIPEGF: 3 mg, 4,5 mg, 6 mg) w porównaniu z pegfilgrastymem (PEGF) w ww. populacji pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi. W niniejszym raporcie ocenie zostanie poddana jedynie dawka zarejestrowana w przedmiotowym wskazaniu (zgodna z ChPL dla preparatu Lonquex®) tj. 6 mg 1 raz/cykl chemioterapii.

Badania włączone do analizy otrzymały po 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż badania cechuje wysoka wiarygodność.

Łączenie w obu badaniach wzięło udział 306 osób, z czego 151 chorych przypisano do grupy stosującej lipegfilgrastym, natomiast 155 do grupy przyjmującej pegfilgrastym. Okres leczenia w obu włączonych próbach klinicznych wyniósł 12 tygodni (do 4 cykli chemioterapii).

Pomiędzy włączonymi badaniami nie zidentyfikowano różnic zarówno w zakresie metodologicznym jak i klinicznym. Homogeniczność włączonych prób klinicznych świadczy o zasadności przeprowadzenia statystycznej agregacji danych. A zatem dla zbieżnych punktów końcowych autorzy raportu przeprowadzili metaanalizę.

[REDACTED]

[REDACTED]

Obliczona dla populacji ITT różnica średnich końcowych liczby dni trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii w grupie otrzymującej LIPEGF względem ramienia stosującego PEGF wyniosła -0,17 (95% CI: -0,39; 0,05). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy średnich końcowych ww. punktu końcowego nie przekracza wartości *margin* (< 1 dnia), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. Zbliżone wartości uzyskano dla populacji PP. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy świadczą, że zastosowanie LIPEGF w przedmiotowym wskazaniu znamienne skraca czas do wystąpienia DSN w II oraz III cyklu oraz czas do wystąpienia bardzo ciężkiej neutropenii (DVSN) w I cyklu chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy również podkreślić, iż w ocenie punktów końcowych [REDACTED]

[REDACTED] czasie do [REDACTED]

Przeprowadzona analiza statystyczna [REDACTED]

[REDACTED] czas trwania ciężkiej neutropenii w IV cyklu, wystąpienie DSN w I, III, IV cyklu, wystąpienie DVSN w cyklach I-IV, [REDACTED]



Istotnym jest fakt, że odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przeciwciał przeciwleukowych były zbliżone w obu porównywanych grupach (1-2%), oraz nie zaobserwowano przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko lipegfilgrastymowi.

We włączonych do analizy próbach klinicznych (Study XM22-02, Study XM22-03) poddano ocenie istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa tj. zgonu, poważne działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, rezygnacje ogółem oraz z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane. Wyniki zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu leczenia z zachowaniem analizy ITT.

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (LIPEGF vs PEGF) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: zgonów, rezygnacji z badania ogółem, rezygnacji z leczenia z powodu TEAE ( ), oraz TEADR ( ), poważnych TEAE oraz poważnych TEADR, działań niepożądanych ogółem oraz TEADR ogółem, ciężkich TEAE oraz ciężkich TEADR.

Częstość wystąpienia zgonów dla zastosowanego okresu obserwacji była niska. Odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie lipegfilgrastymu

(Study XM22-03), który w opinii badacza został uznany za zgon niezwiązany z leczeniem LIPEGF.

## Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że lipegfilgrastym (preparat Lonquex®) stosowany w dawce 6 mg we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii (około 24 godziny po jej zakończeniu) jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką.

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

Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych zaliczono natomiast:

małopłytkowość, hipokaliemie, bóle głowy, reakcje skórne (rumień, wysypka) oraz bóle w klatce piersiowej. Należy podkreślić, że na wystąpienie małopłytkowości wpływa w znamienym stopniu stosowanie chemioterapii mielosupresyjnej.

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

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

Z uwagi na fakt, iż preparat Lonquex® jest lekiem, który dopiero z dniem 25 lipca 2013 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nie istnieje jeszcze Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa (ang. *Periodic Safety Update Report, PSUR*). Przypuszcza się, iż PSUR dla w/w leku zostanie sporządzony po około 6 miesiącach od wprowadzenia omawianego preparatu do obrotu. Po tym okresie niniejszy przegląd powinien zostać uzupełniony o dane z PSUR'u, stanowiące dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku na rynek.

Na przeszukiwanych stronach FDA, URPL oraz EMA nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Lonquex®.

Na [REDAKTOWANE]

## WNIOSKI

Oceniana interwencja, lipegfilgrastym (Lonquex®) jest długo działającym G-CSF, przeznaczonym do stosowania 1 raz na cykl chemioterapii w dawce 6 mg, u pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii cytotoksycznej.

W dniu 30 maja 2013 r. Komisja Europejska pozytywnie zaopiniowała dopuszczenie produktu leczniczego Lonquex® do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu rejestracyjnym tj.:

[REDAKTOWANE]

Podsumowując, leczenie pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej, preparatem Lonquex® można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się typowych działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej firma *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.* uzyskała w dniu 25 lipca 2013 roku.

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest pegfilgrastym.

[REDAKTOWANE]

Należy jednak podkreślić, że zastosowanie lipegfilgrastymu w przedmiotowym wskazaniu znamienne skraca czas do wystąpienia DSN w II oraz III cyklu, czas do wystąpienia bardzo ciężkiej neutropenii (DVSN) w I cyklu, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, w ocenie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] czasie do [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Należy w tym miejscu podkreślić, że stosowanie lipegfilgrastymu – leku z grupy G-CSF podawanego jeden raz na cykl, daje pacjentom większą swobodę życiową niż stosowanie pozostałych leków z grupy G-CSF. Jednorazowa iniekcja LIPEGF w mniejszym stopniu zakłóca codzienną aktywność życiową pacjentów względem wielokrotnych iniekcji niepegylowanych G-CSF, przyczyniając się do wzrostu jakości życia chorych, jak również eliminując ryzyko niestosowania się chorych do zaleceń lekarskich.

Korzyści wynikające z jednorazowego podania lipegfilgrastymu na cykl spełniają jedno z kryteriów refundacyjnych mówiące o znaczeniu ocenianej technologii medycznej dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności poprawienia jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość (art. 31a ust. 1 pkt 3d).

Zastosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym (tj. choroby nowotworowe). Niniejsza technologia ratuje życie i prowadzi do pełnego wyzdrowienia, zapobiega przedwczesnemu zgonowi i poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Wszystkie wymienione korzyści można wziąć pod uwagę z powodu zmniejszenia powikłań gorączki neutropenicznej występującej w neutropenii po chemioterapii.

Podsumowując, lipegfilgrastym jest terapią o udowodnionej skuteczności względem pegfilgrastymu w leczeniu pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii cytotoksycznej. Porównywane opcje terapeutyczne (LIPEGF vs PEGF) wykazują zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.

W oparciu o wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa należy wnioskować, iż preparat Lonquex® jest bezpieczny oraz bardzo dobrze tolerowany. Występujące działania niepożądane miały łagodny i przemijający charakter.

Należy podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi EORTC 2010 neutropenia indukowana chemioterapią należy do najczęstszych przyczyn śmiertelności poinfekcyjnej oraz często skutkuje zmniejszeniem intensywności dawki w leczeniu przeciwnowotworowym. Ma to wpływ na wyniki leczenia podejmowanego z myślą o uzyskaniu długotrwałych remisji lub przedłużeniu przeżycia.

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Podsumowując, przedłożony przegląd systematyczny dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów

poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych jest zgodny z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego oraz przedstawia ocenę dla wszystkich zidentyfikowanych dowodów efektywności klinicznej. Zidentyfikowane dowody naukowe pozwalają wnioskować, że lipegfilgrastim jest terapią skuteczną oraz bezpieczną w populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym.

## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę



skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex®) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką wykazuje nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z pegfilgrastymem?

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska*.

## 4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** dorośli pacjenci poddani chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych<sup>1</sup>) celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji populacji wnioskowanej, definicji populacji docelowej w przedstawionym przeglądzie systematycznym oraz – dodatkowo – wskazania zarejestrowanego, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Lonquex®.

<sup>1</sup> Wyłączenie z populacji docelowej pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową i zespołami mielodysplastycznymi nie można uznać za „ograniczenie” populacji, ponieważ wspomniane populacje nie stanowią przedmiotu wniosku o refundację i pozostają poza zarejestrowanymi wskazaniami.



Tabela 1.

Zestawienie definicji populacji wnioskowanej, definicji populacji docelowej w przedstawionym przeglądzie systematycznym oraz – dodatkowo – wskazania zarejestrowanego, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Lonquex®

Populacja wnioskowana	Kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. ust. 2 pkt. 1)	Wskazanie rejestracyjne
Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).	(P): dorośli pacjenci poddani chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką.	Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).
Źródło: przedmiotowy wniosek o refundację	Źródło: Analiza problemu decyzyjnego, rozdz. 2.1.1, str. 10	Źródło: Aktualna ChPL Lonquex®

Jak pokazano w powyższym zestawieniu, docelowa populacja przedłożonego przeglądu systematycznego dokładnie odpowiada zakresowi populacji wnioskowanej, jak również warunkom dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Lonquex® na terytorium Unii Europejskiej.

- **interwencja:** lipegfilgrastym (preparat Lonquex®) w dawce 6 mg (jedna dawka) we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii, tj. około 24 godziny po jej zakończeniu;
- **komparator:** pegfilgrastym<sup>2</sup> w dawce 6 mg (jedna dawka) we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii, tj. około 24 godziny po jej zakończeniu oraz placebo (celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa);
- **punkty końcowe:** czas trwania ciężkiej neutropenii, wystąpienie ciężkiej neutropenii, czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii, wystąpienie bardzo ciężkiej neutropenii, ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej (GN), zmiana stężenia całkowitej liczby neutrofilii, jakość życia, hospitalizacja z powodu GN lub infekcji, zastosowanie antybiotykoterapii z powodu GN, częstość wystąpienia redukcji lub pominięcia dawki zastosowanych leków cytotoksycznych, immunogenność, częstość występowania rezygnacji z badania/leczenia, częstość występowania działań niepożądanych, zgony;
- badania *head-to-head* typu RCT;

<sup>2</sup> Rozpatrywanym na etapie APD komparatorem dla ocenianej interwencji były również: filgrastym (Neupogen®, Nivestim®, Tevagrastim®), lek biopodobny do filgrastymu Zarzio®, lenograstym (Granocyte 34). Jednak z uwagi na fakt, iż tylko pegfilgrastym, podobnie jak lipegfilgrastym, jest długo działającym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF) w niniejszej analizie lipegfilgrastym porównano z pegfilgrastimem. Należy również zauważyć, że według przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet oszacowań, bazujących na danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań, najczęściej stosowaną cząsteczką jest pegfilgrastym (55% pacjentów leczonych czynnikami G-CSF; udział wyznaczony w łącznej liczbie pacjentów obejmujących kategorie dostępności refundacyjnej "lek dostępny w aptece na receptę" oraz "lek stosowany w chemioterapii"). W związku z powyższym wybór pegfilgrastymu, jako technologii opcjonalnej względem lipegfilgrastymu, jest zasadny w świetle polskiej praktyki klinicznej.

- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/manuskryptów nadesłanych przez Firmę Zlecającą.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja;
- nieadekwatna populacja: zdrowi ochotnicy, niezgodna z ChPL dla preparatu Lonquex®;
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- brak RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badania *head-to-head* (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*, *Study XM22-04*) porównujące lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*) oraz placebo (*Study XM22-04*) przedstawione w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Zgodnie z ww. predefiniowanymi kryteriami włączenia do raportu według PICO, autorzy niniejszego przeglądu do raportu nie włączali publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W związku z powyższym, zwrócono się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie protokołów/manuskryptów do ww. badań klinicznych.

Manuskrypty odnalezionych prób klinicznych zostały udostępnione przez Firmę Zlecającą wykonanie analizy. Po przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów badań *Study XM22-02* oraz *Study XM22-03* do analizy głównej niniejszego przeglądu.

W czasie końcowych prac nad niniejszym raportem został opublikowany manuskrypt do badania *Study XM22-03*<sup>3</sup>. Należy podkreślić, że manuskrypt udostępniony wcześniej analitykom raportu oraz pełnotekstowa publikacja są identyczne.

Mając na uwadze przedmiot analizy, dostępne dane, specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji nie jest brak leczenia, czyli placebo. A zatem protokół badania *Study XM22-04* zostanie przedstawiono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej).

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania typu RCT przeprowadzone na populacji zdrowych ochotników przedstawione również w postaci licznych abstraktów konferencyjnych/posterów (tj. np. *Lubenau 2007a*, *Lubenau 2007b*, *Mueller 2011*). Powyższe badania nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację.

## 4.4. Metody identyfikacji badań

### 4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano lipegfilgrastym (preparat Lonquex®).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:

---

<sup>3</sup> Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013 Aug 14;13(1):386. [Epub ahead of print].

- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
  - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
  - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
  - Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 10-06-2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.J., M.B.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (I.K.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).



W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy.

#### 4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.J. oraz M.B.) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.K.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 10-06-2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

### **Selekcja**

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (J.J. i M.B.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (I.K.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 219 publikacji (Pubmed: 107, Embase: 15, Cochrane: 79, CRD: 0, clinicaltrials.gov: 1, inne: 17), z których wyodrębniono dwa badania RCT (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

#### **4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych**

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (lipegfilgrastym)

przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „XM22”, „lipegfilgrastim”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) odnaleziono 1 badanie kliniczne. Szczegółowe dane dotyczące odnalezionej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań nieopublikowanych, w których oceniano lipegfilgrastim® (data ostatniego wyszukiwania: 07.06.2013 r.)**

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
<b>NCT 01585649</b>	<i>PK/PD of XM22 in Children With Ewing Family of Tumors or Rhabdomyosarcoma</i>	Populacja dzieci z guzem Ewinga lub mięsakiem komórek prążkowych	LIPEGF	Badanie I fazy bez grupy kontrolnej oraz bez randomizacji	Rekrutacja

Badanie NCT 01585649, będące obecnie na etapie rekrutacji pacjentów nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia według PICO, a zatem nie stanowi potencjalnego badania, które można włączyć do niniejszego raportu. Należy mieć na uwadze, iż przeprowadzane w przyszłości badania kliniczne mogą mieć wpływ na rozszerzenie wskazań do zastosowania lipegfilgrastymu.

#### 4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.





Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 4.6. Ocena jakości danych

### 4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;



- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.



#### 4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

#### 4.7. Analiza ilościowa

##### 4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 2.6.8.

##### 4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku

końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH- *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

#### **4.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń**

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD* - *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz *WMD*- *weighted mean difference* dla metaanaliz) - dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

#### **4.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)**

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (*HR* - *hazard ratio*). Wartość *HR* jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy *HR* stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (*HR* - *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (*RR*).

Do bezpośredniego obliczenia parametru *HR* wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości *HR* obliczone przez autorów badań.

## 4.8. Metaanaliza statystyczna

### 4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 4.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [2, 7]. Statystyka Q pozwala



ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

#### 4.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 8].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły



zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).





## **5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ LIPEGFILGRASTYMU Z PEGFILGRASTEMEM W CELU SKRÓCENIA CZASU TRWANIA NEUTROPENII I ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA NEUTROPENII Z GORĄCZKĄ U DOROSŁYCH PACJENTÓW PODDANYCH CHEMIOTERAPII CYTOTOKSYCZNEJ Z POWODU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH**

W wyniku systematycznego wyszukiwania (przeprowadzonego do dn. 10-06-2013 r.) odnaleziono dwa randomizowane badania *head-to-head* (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*) porównujące lipegfilgrastym z pegfilgrastymem przedstawione w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Zgodnie predefiniowanymi kryteriami włączenia do raportu według PICO, autorzy niniejszego przeglądu do raportu nie włączali publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W związku z powyższym, zwrócono się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie protokołów lub manuskryptów do ww. badań klinicznych.

Manuskrypty odnalezionych prób klinicznych zostały udostępnione przez Firmę Zlecającą wykonanie analizy. Po przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów obu badań (*Study XM22-02* oraz *Study XM22-03*) do analizy głównej niniejszego przeglądu.

W czasie końcowych prac nad niniejszym raportem został opublikowany manuskrypt do badania *Study XM22-03*<sup>4</sup>. Należy podkreślić, że manuskrypt udostępniony wcześniej analitykom raportu oraz pełnotekstowa publikacja są identyczne.

W niniejszych eksperymentach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną lipegfilgrastymu z pegfilgrastymem u pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej (tj. z rozpoznaniem raka piersi z grupy wysokiego ryzyka II stadium zaawansowania lub III-IV według *American Joint Committee on Cancer*) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej.

Włączone do analizy badanie *Study XM22-03* jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym eksperymentem typu *non-inferiority*.

Natomiast badanie *Study XM22-02* jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym eksperymentem, w którym poszukiwano optymalnej (skutecznej oraz bezpiecznej) dawki lipegfilgrastymu (testowano 3 dawki LIPEGF: 3 mg, 4,5 mg, 6 mg) w porównaniu z pegfilgrastymem (PEGF) w populacji pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi. W niniejszym raporcie ocenie zostanie poddana jedynie dawka zarejestrowana

<sup>4</sup> Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013 Aug 14;13(1):386. [Epub ahead of print].



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>5</sup> Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. [Epub ahead of print].





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■









[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>6</sup> Metoda najmniejszych kwadratów zawsze daje błąd o najmniejszej sumie kwadratów. W szczególności, jeśli w danych występuje dużo elementów odstających, rezultaty mogą nie mieć nic wspólnego z rzeczywistą linią trendu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]					
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]					
III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]					
IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header information]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>7</sup> [http://groups.eortc.be/qol/questionnaires\\_downloads.htm](http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_downloads.htm)







[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
+	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]







[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]









[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Skuteczność kliniczna

**Czas trwania ciężkiej neutropenii (DSN) w I cyklu, czas trwania DSN w cyklu II-IV, czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii (DVSN) w I cyklu**

[Redacted text block]

Obliczona dla populacji ITT różnica średnich końcowych liczby dni trwania ciężkiej neutropenii w czasie I cyklu chemioterapii w grupie otrzymującej LIPEGF względem ramienia stosującego PEGF wynosi -0,17 (95% CI: -0,39; 0,05). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników. Górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy średnich końcowych ww. punktu końcowego nie przekracza wartości *margin*

(< 1 dnia), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. Zbliżone wartości uzyskano dla populacji PP.

[Redacted text block]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (LIPEGF vs PEGF) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic jedynie w ocenie czasu trwania ciężkiej neutropenii w IV cyklu chemioterapii.

Powyższe wyniki świadczą, że zastosowanie LIPEGF w przedmiotowym wskazaniu znamienne skraca czas do wystąpienia takich punktów końcowych jak: DSN w II oraz III cyklu chemioterapii, jak również DVSN w I cyklu.

[Large redacted text block]

[Redacted line]

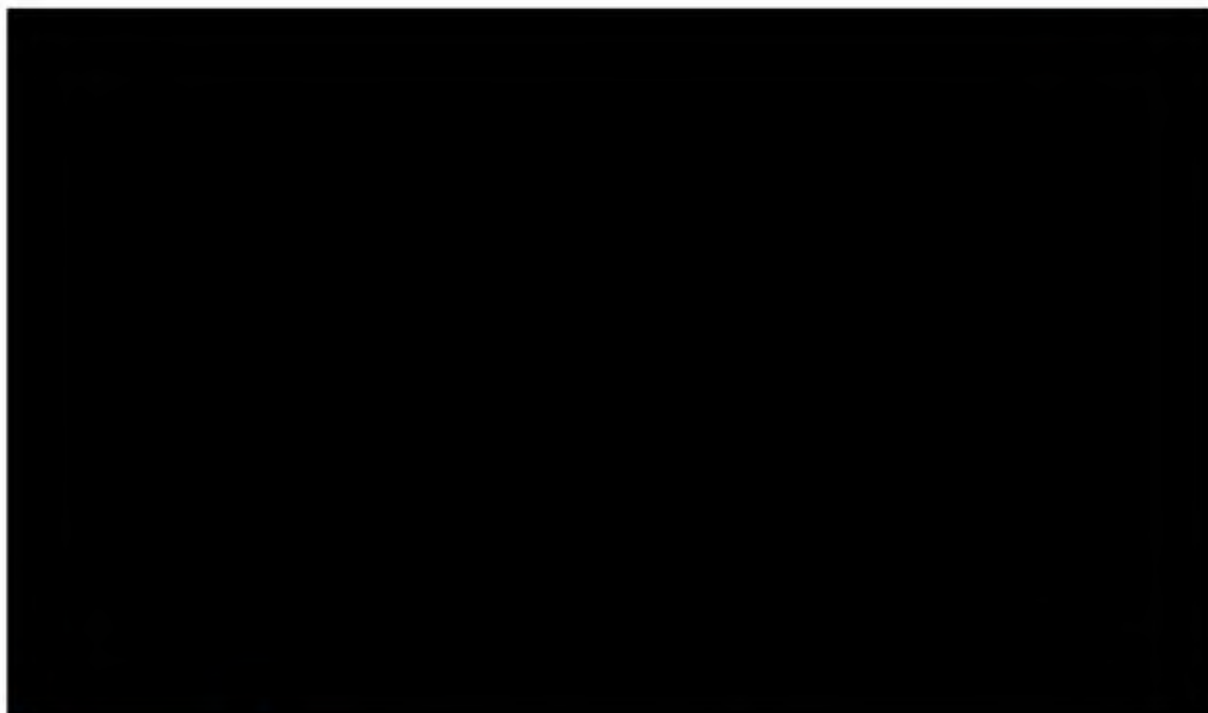
**Wystąpienie DSN oraz DVSN w II, III, IV cyklu oraz wystąpienie gorączki neutropenicznej (GN) w cyklu I oraz łączenie w cyklach I-IV**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pomiędzy porównywanymi grupami (LIPEGF vs PEGF) nie wykazano znamienności statystycznej w ocenie następujących punktów końcowych: wystąpienie DSN w I, III, IV cyklu chemioterapii oraz wystąpienie DVSN w cyklach I-IV.



◆ ■

Parametry dotyczące całkowitej liczby neutrofilii (ANC): *nadir* ANC, czas do wystąpienia *nadir* ANC

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

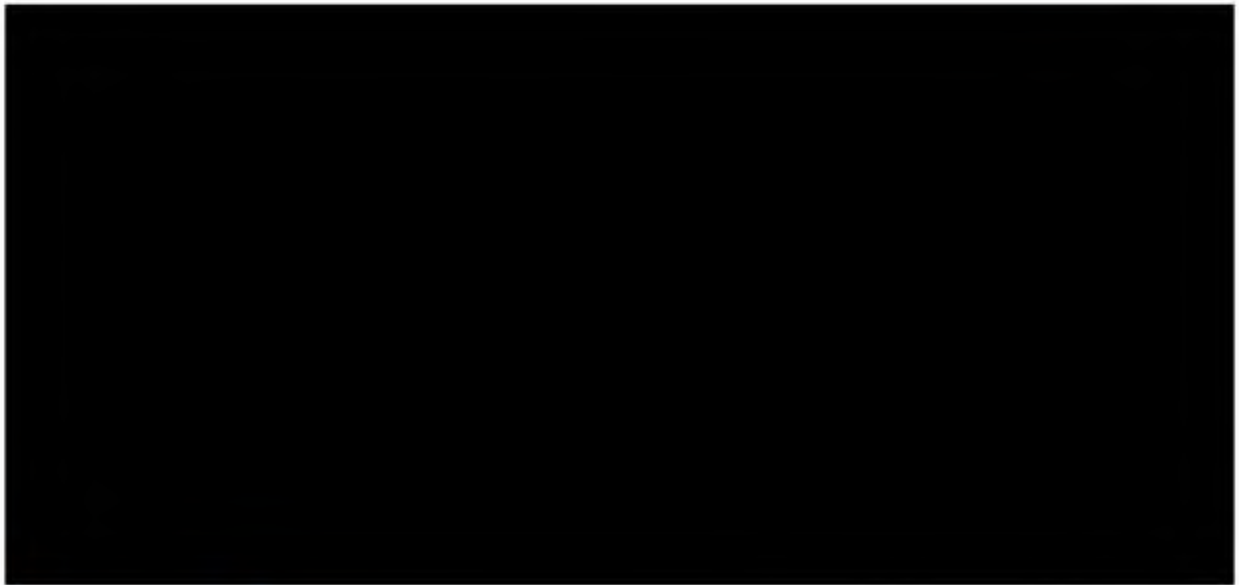


**Czas do wystąpienia *normalizacji* ANC oraz do osiągnięcia *normalizacji* ANC z poziomu *nadir* ANC**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowo, wykazano również różnice znamienne statystycznie na korzyść LIPEGF w ocenie czasu do [Redacted text block]



◆ ■

**Jakość życia według EORTC-QLQ-C30**

[Redacted text block]

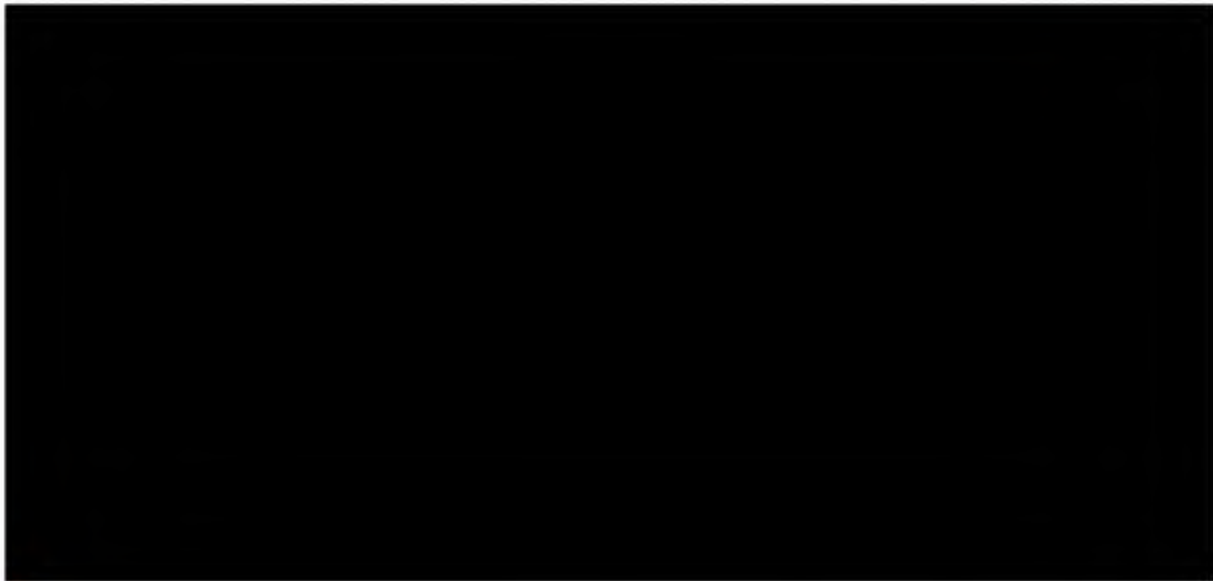
[Redacted text block]



**Jakość życia według EORTC-QLQ-BR23**

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



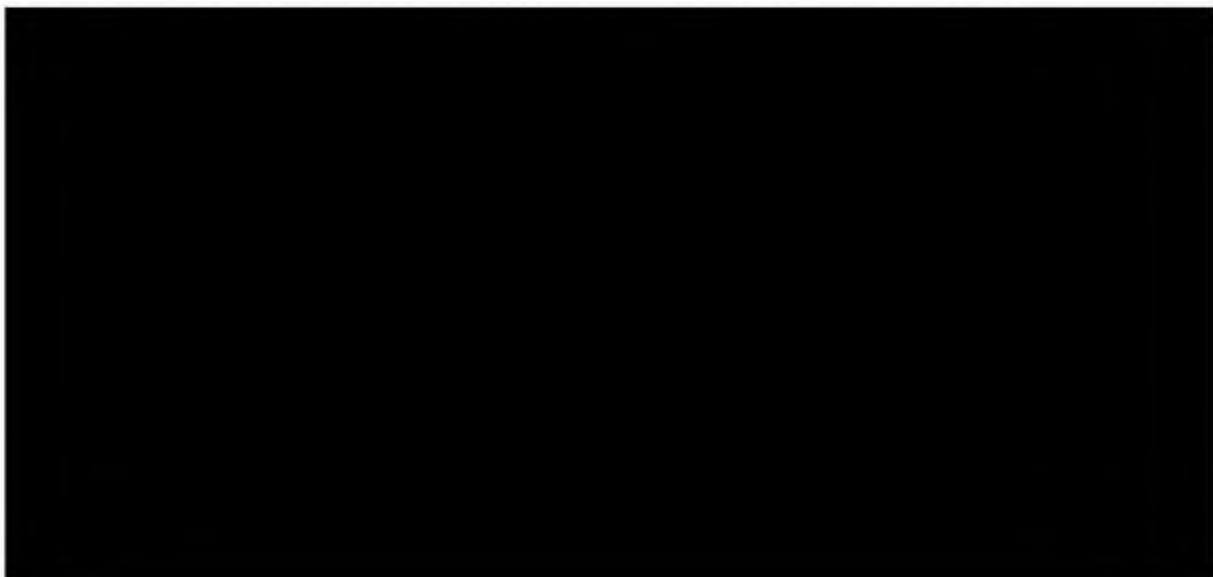


■ [Redacted]

**Pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności**

[Redacted]

[Redacted]



■ [Redacted]

**Bezpieczeństwo**

[REDACTED]

[REDACTED]

**Zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych (TEAE) oraz z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEADR), TEAE ogółem, TEADR ogółem, poważne TEAE, poważne TEADR, ciężkie TEAE, ciężkie TEADR**

Jedynie w badaniu *Study XM22-03* odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie lipegfilgrastymu, który w opinii badacza został uznany za zgon niezwiązany z zastosowanym leczeniem LIPEGF.

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (LIPEGF vs PEGF) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia

następujących punktów końcowych: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z leczenia z powodu TEAE oraz TEADR, poważne działania niepożądane TEAE oraz TEADR, działania niepożądane ogółem: TEAE oraz TEADR, ciężkie TEAE oraz TEADR.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Poszczególne działania niepożądane**

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

## 8. WNIOSKI

### 8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex®) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z pegfilgrastymem?

Oceniana interwencja, lipegfilgrastym (Lonquex®) jest długo działającym G-CSF, przeznaczonym do stosowania 1 raz na cykl chemioterapii w dawce 6 mg, u pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii cytotoksycznej.

W dniu 30 maja 2013 r. Komisja Europejska pozytywnie zaopiniowała dopuszczenie produktu leczniczego Lonquex® do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu rejestracyjnym tj.: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych<sup>8</sup>). Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej firma Teva *Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.* uzyskała w dniu 25 lipca 2013 roku.

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest pegfilgrastym.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne, wielośrodkowe badania kliniczne (*Study XM22-02, Study XM22-03*) z randomizacją (podtyp II A) oraz podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do analizy. W obu eksperymentach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną lipegfilgrastymu z pegfilgrastymem w leczeniu pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu raka piersi w stadium zaawansowania II-IV celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej.

[Redacted text block]

<sup>8</sup>Wyłączenie z populacji docelowej pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową i zespołami mielodysplastycznymi nie można uznać za „ograniczenie” populacji, ponieważ wspomniane populacje nie stanowią przedmiotu wniosku o refundację i pozostają poza zarejestrowanymi wskazaniami.

[REDAKTOWANE]

Należy jednak podkreślić, że zastosowanie lipegfilgrastymu w przedmiotowym wskazaniu znamiennie skraca czas do wystąpienia DSN w II oraz III cyklu, czas do wystąpienia bardzo ciężkiej neutropenii (DVSN) w I cyklu, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, w ocenie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] czasie do [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Należy w tym miejscu podkreślić, że stosowanie lipegfilgrastymu – leku z grupy G-CSF podawanego jeden raz na cykl, daje pacjentom większą swobodę życiową niż stosowanie pozostałych leków z grupy G-CSF. Jednorazowa iniekcja LIPEGF w mniejszym stopniu zakłóca codzienną aktywność życiową pacjentów względem wielokrotnych iniekcji niepegylowanych G-CSF, przyczyniając się do wzrostu jakości życia chorych, jak również eliminując ryzyko niestosowania się chorych do zaleceń lekarskich. Korzyści wynikające z jednorazowego podania lipegfilgrastymu na cykl spełniają jedno z kryteriów refundacyjnych mówiące o znaczeniu ocenianej technologii medycznej dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności poprawienia jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość (art. 31a ust. 1 pkt 3d).

Zastosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym (tj. choroby nowotworowe). Niniejsza technologia ratuje życie i prowadzi do pełnego wyzdrowienia, ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia, zapobiega przedwczesnemu zgonowi i poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Wszystkie wymienione korzyści można wziąć pod uwagę z powodu zmniejszenia powikłań gorączki neutropenicznej występującej w neutropenii po chemioterapii.

Lipegfilgrastym jest terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii cytotoksycznej względem pegfilgrastymu. Porównywane opcje terapeutyczne (LIPEGF vs PEGF) wykazują zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podsumowując, przedłożony przegląd systematyczny dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) w leczeniu pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej jest zgodny z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego oraz przedstawia ocenę dla wszystkich zidentyfikowanych dowodów efektywności klinicznej. Zidentyfikowane dowody naukowe pozwalają wnioskować, że lipegfilgrastim jest terapią skuteczną oraz bezpieczną w populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym.

## 8.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że lipegfilgrastym (preparat Lonquex®) stosowany w dawce 6 mg we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii (około 24 godziny po jej zakończeniu) jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką.

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

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

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

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

Z uwagi na fakt, iż preparat Lonquex® jest lekiem, który dopiero z dniem 25 lipca 2013 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nie istnieje jeszcze Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR). Przypuszcza się, iż PSUR dla w/w leku zostanie sporządzony po około 6 miesiącach od wprowadzenia omawianego preparatu



do obrotu. Po tym okresie niniejszy przegląd powinien zostać uzupełniony o dane z PSUR'u, stanowiące dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku na rynek.

Na przeszukiwanych stronach FDA, URPL oraz EMA nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Lonquex®.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza statystyczna dla 12-tygodniowego okresu leczenia (4 cykle chemioterapii) przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania [REDACTED] dotyczące porównania LIPEGF vs PL nie wykazała istotności statystycznych w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (tj. zgony, rezygnacje z badania, poważne działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem, działania niepożądane ogółem oraz działania niepożądane występujące u  $\geq 2\%$ ). A zatem porównywane grupy terapeutyczne cechuje zbliżony profil bezpieczeństwa. Istotnym jest również fakt, iż zarówno dla 12-tygodniowego okresu leczenia, jak i 12-miesięcznego okresu *follow-up* odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w były porównywalne i nie wykazały różnic znamiennych statystycznie.

Podsumowując, leczenie pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej celem skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej, preparatem Lonquex® można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się typowych działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

## 9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci poddani chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej (zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym nie uwzględniono pacjentów onkologicznych, poddanych chemioterapii z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką. Wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku Lonquex® [2].

Autorzy niniejszego przeglądu do analizy głównej raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. Do przeglądu włączano jednak badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/manuskryptów nadesłanych przez Firmę Zlecającą. W przeglądzie uwzględniono, zatem wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Do analizy głównej niniejszego przeglądu włączono dwie próby kliniczne (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*). W obu eksperymentach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną lipegfilgrastymu z pegfilgrastymem w leczeniu pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu raka piersi w stadium zaawansowania II-IV w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej. Aktualnie badanie *Study XM22-03* jest już opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji<sup>9</sup>. Natomiast badanie *Study XM22-02* jest w dalszym ciągu opublikowane jedynie w postaci licznych abstraktów lub posterów konferencyjnych. Należy jednak podkreślić, iż Firma Zlecająca udostępniła autorom niniejszego raportu manuskrypt do ww. badania celem przeprowadzenia wiarygodnej analizy efektywności klinicznej.

[REDACTED]

<sup>9</sup> Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. [Epub ahead of print].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W procesie wyszukiwania odnaleziono również jedno (*Study XM22-04*) randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (*podtyp II A*), w którym porównywano lipegfilgrastym z placebo (PL) w leczeniu pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej. Eksperyment *Study XM22-04* nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak adekwatnej (poszukiwanej) grupy kontrolnej. Szczegółowe dane dotyczące ww. badania zostały opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) w leczeniu pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Przyjęty w badaniach sposób dawkowania ocenianej interwencji jest zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności lipegfilgrastymu dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (pegfilgrastym). Czas leczenia (12 tyg.) oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

### 9.1. Ograniczenia wyników

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. DYSKUSJA

### 10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 10-06-2013 r.) dla Lonquex® nie zastosowano ograniczeń dotyczących, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 10-06-2013 r.) dla preparatu Lonquex® (lipegfilgrastym) nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiłoby identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych). Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badania *head-to-head* (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*, *Study XM22-04*) porównujące lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (*Study XM22-02*, *Study XM22-03*) oraz placebo (*Study XM22-04*) przedstawione w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Zgodnie z ww. predefiniowanymi kryteriami włączenia do raportu według PICO, autorzy niniejszego przeglądu do raportu nie włączali publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W związku z powyższym, zwrócono się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie protokołów/manuskryptów do ww. badań klinicznych.

Manuskrypty odnalezionych prób klinicznych zostały udostępnione przez Firmę Zlecającą wykonanie analizy. Po przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów badań *Study XM22-02* oraz *Study XM22-03* do analizy głównej niniejszego przeglądu.

W czasie końcowych prac nad niniejszym raportem został opublikowany manuskrypt do badania Study XM22-03<sup>10</sup>. Należy podkreślić, że manuskrypt udostępniony wcześniej analitykom raportu oraz pełnotekstowa publikacja są identyczne.

Mając na uwadze przedmiot analizy, dostępne dane, specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji nie jest brak leczenia, czyli placebo. A zatem protokół badania Study XM22-04 zostanie przedstawiono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej).

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania typu RCT przeprowadzone na populacji zdrowych ochotników przedstawione również w postaci licznych abstraktów konferencyjnych/posterów (tj. np.: Lubenau 2007a, Lubenau 2007b, Mueller 2011). Powyższe badania nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Nie odnaleziono również badań postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną interwencji. Należy podkreślić, iż 25 lipca 2013 roku preparat Lonquex® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy.

## 10.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [4].

Oceniana interwencja, lipegfilgrastym (Lonquex®) jest kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu *N*-acetyloneuraminowego i *N*-acetylogalaktozaminy. Lipegfilgrastym (LPEGF) jest

<sup>10</sup> Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. [Epub ahead of print].

postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego, który wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym. LIPEGF podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii w dawce 6 mg (jedna dawka). Wskazaniem do zastosowania LIPEGF jest „skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)” [2]. W celu udowodnienia jego efektywności klinicznej preparat powinien być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

U chorych z neutropenią wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony stimulating factor*) i czynników wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF, ang. *granulocyte monocyte colony stimulating factor*). Zastosowanie czynnika stymulującego kolonie można podzielić na: terapeutyczne polegające na wzmocnieniu fizjologicznego działania tej cząsteczki oraz wykorzystujące jego działanie uboczne jako mobilizacja komórek macierzystych do krwi obwodowej, diagnostyczne jako marker nowotworowy, a także profilaktyczne obejmujące profilaktykę pierwotną (bezpośrednie zastosowanie po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem GN) i wtórną (zastosowanie po pierwszym cyklu chemioterapii u chorych z GN) [5, 6, 7, 8].

Eksperti Polskiej Unii Onkologii (PUO 2009, PUO 2011, PUO 2013) wskazują, że czynniki G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) przyspieszają regenerację w neutropenii spowodowanej chemioterapią i radioterapią, co skraca czas jej trwania i zmniejsza liczbę dni z gorączką oraz zapotrzebowanie na antybiotyki stosowane dożylnie. Zastosowanie G-CSF umożliwia prowadzenie optymalnego leczenia bez konieczności zmniejszania dawki. Uzasadnia to podawanie G-CSF zwłaszcza podczas leczenia o założeniu radykalnym oraz u osób w starszym wieku. Zastosowanie G-CSF można rozważyć w ramach profilaktyki pierwotnej, profilaktyki wtórnej oraz w sytuacji przedłużonej neutropenii, która uniemożliwia radioterapię wielkopolową, natomiast nie jest ono wskazane u chorych z neutropenią w przebiegu jednoczesnej radiochemioterapii (szczególnie śródpiersia) ze względu na ryzyko wystąpienia małopłytkowości. Ograniczeniem wykorzystywania G-CSF są działania niepożądane (objawy pseudogrypowe, bóle kostne i mięśniowe, stany hipotonii i zaburzenia w oddawaniu moczu) [5, 6, 7, 8].

Również, przyjęte w 2009 roku przez Zespół Ekspertów, stanowisko dotyczące stosowania czynników pobudzających granulopoezę potwierdza, że powikłania neutropenii „mogą być w znacznym stopniu ograniczone dzięki stosowaniu czynników pobudzających granulopoezę, takich jak filgrastim, pegfilgrastim i lenograstim, szczególnie u chorych z wyjściową neutropenią i chorych, u których wystąpiła ona po wcześniejszych cyklach chemioterapii. Zostało to udowodnione w oparciu o badania przed i porejestrycyjne oraz doświadczenie kliniczne obejmujące ponad 7 mln chorych” [9].

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.

G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) finansowane są aktualnie przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach (Obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2013 r.) [10]:

- leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (w grupie limitowej 133.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów* – odpłatność ryczałtowa. Zakres wskazań objętych refundacją: *Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych*; (zakres wskazań pozarejestacyjnych) z odpłatnością ryczałtową, oraz
- leków, stosowanych w ramach chemioterapii w grupie limitowej 1045.0, *czynniki stymulujące granulopoezę*, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń i wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Refundowane substancje spośród G-CSF to:

- Filgrastim, w postaci preparatów: Neupogen®, Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®;
- Lenograstim, w postaci preparatu Granocyte®;
- Pegfilgrastim, w postaci preparatu Neulasta®.

Jedynym długo działającym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF) z tej samej grupy limitowej, w której docelowo znajdować się będzie oceniana interwencja jest pegfilgrastym. Niniejszy lek jest refundowany ze środków publicznych w Polsce oraz podobnie jak lipegfilgrastym podawany 1 raz/cykl.

Pegfilgrastym (PEGF) jest pegylowaną postacią filgrastymu o okresie półtrwania wynoszącym 33 godziny. Dzięki takim właściwościom zastosowanie pojedynczej dawki PEGF z powodzeniem zastępuje kilka dawek filgrastymu u chorych poddawanych chemioterapii, co wykazano dotychczas w licznych raportach. Pegfilgrastym jest dostępny w Polsce pod nazwą Neulasta®.

Dodatkowo, według przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet oszacowań, bazujących na danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań, najczęściej stosowaną cząsteczką jest pegfilgrastym (55% pacjentów leczonych czynnikami G-CSF; udział wyznaczony w łącznej liczbie pacjentów obejmujących kategorie dostępności refundacyjnej "lek dostępny w aptece na receptę" oraz "lek stosowany w chemioterapii"). W związku z powyższym wybór pegfilgrastymu, jako technologii opcjonalnej względem lipegfilgrastymu, jest zasadny w świetle polskiej praktyki klinicznej.

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest pegfilgrastym.

W oparciu o powyższe uznano również, iż brak leczenia (placebo) nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji.

### 10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparat Lonquex® [2] jest zarejestrowany w następującym wskazaniu: „skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)”.

Do udziału we włączonych próbach klinicznych (*Study XM22-02* oraz *Study XM22-03*) zakwalifikowano pacjentów powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem raka piersi w II stadium zaawansowania (grupa wysokiego ryzyka) lub III-IV według *American Joint Committee on Cancer*. A zatem, populacja pacjentów włączona do analizy jest zgodna z populacją zdefiniowaną w ChPL dla preparatu Lonquex® [2].

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia *European Medicines Agency* zawarte w dokumencie: „*Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy*” [11].

We włączonych próbach klinicznych analizowano takie punkty końcowe jak: czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii, czas trwania ciężkiej neutropenii w cyklach II-IV, częstość wystąpienia ciężkiej neutropenii w cyklach I-IV, czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii w I cyklu oraz częstość jej wystąpienia w cyklach I-IV, częstość wystąpienia gorączki neutropenicznej w cyklach I-IV, parametry dotyczące całkowitej liczby neutrofilii (*nadir* ANC, czas do wystąpienia *nadir* ANC, czas do wystąpienia *normalizacji* ANC etc.), jakość życia wg EORTC-QLQ-C30 oraz QLQ-BR23, hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji, zastosowanie antybiotyków z powodu gorączki neutropenicznej, częstość wystąpienia redukcji lub pominięcia dawki zastosowanych leków cytotoksycznych, immunogenność, rezygnacje z badania/leczenia, poważne działania niepożądane, działania niepożądane, zgony.

Długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz liczebność badanych populacji (przeprowadzona statystyczna agregacja danych) pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### 10.4. Wiarygodność wewnętrzna

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[REDACTED]

### 10.5. Dyskusja z przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 10 czerwca 2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy.

### 10.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 66  
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Lonquex)	0
2.	(Longuex)	0
3.	(Lonque)	0
4.	(Lipegfilgrastim)	0
5.	(L03AA14)	0
6.	(XM22)	0
7.	(XM 22)	0
8.	(XM22/Lipegfilgrastim )	0
9.	(long-acting once-per-cycle filgrastim)	0
10.	(long-acting polyethylene glycol-conjugated filgrastim)	0
11.	(glycosylated and pegylated recombinant granulocyte colony stimulating factor)	0
12.	(glycolpegfilgrastim)	0
13.	(Novel Long-acting Once-per-cycle Filgrastim)	0
14.	(Teva brand of lipegfilgrastim)	0
15.	1# OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	0

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

## 11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

**Tabela 67**  
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Lonquex	0
2.	longuex	0
3.	lonque	0
4.	longue	54
5.	lipegfilgrastim	0
6.	L03AA14	0
7.	XM22	0
8.	XM 22	39
9.	xm22/lipegfilgrastim	0
10.	long-acting once-per-cycle filgrastim	3
11.	long-acting polyethylene glycol-conjugated filgrastim	0
12.	glycosylated and pegylated recombinant granulocyte colony stimulating factor	6
13.	glycolpegfilgrastim	0
14.	Novel Long-acting Once-per-cycle Filgrastim	1
15.	Teva brand of lipegfilgrastim	4
16.	1# OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	107

Data wyszukiwania: 10.06.2013 r.

**Tabela 68.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Lonquex (Word variations have been searched)	0
2.	Longuex	0
3.	Lonque	0
4.	Lipegfilgrastim	0
5.	L03AA14	0
6.	XM22	2
7.	XM 22	74
8.	XM22/Lipegfilgrastim	0
9.	long-acting once-per-cycle filgrastim	1
10.	long-acting polyethylene glycol-conjugated filgrastim	0
11.	glycosylated and pegylated recombinant granulocyte colony stimulating factor	2
12.	glycolpegfilgrastim	0
13.	Novel Long-acting Once-per-cycle Filgrastim	0
14.	Teva brand of lipegfilgrastim	0
15.	1# OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	79

Data wyszukiwania: 10.06.2013 r.

**Tabela 69**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

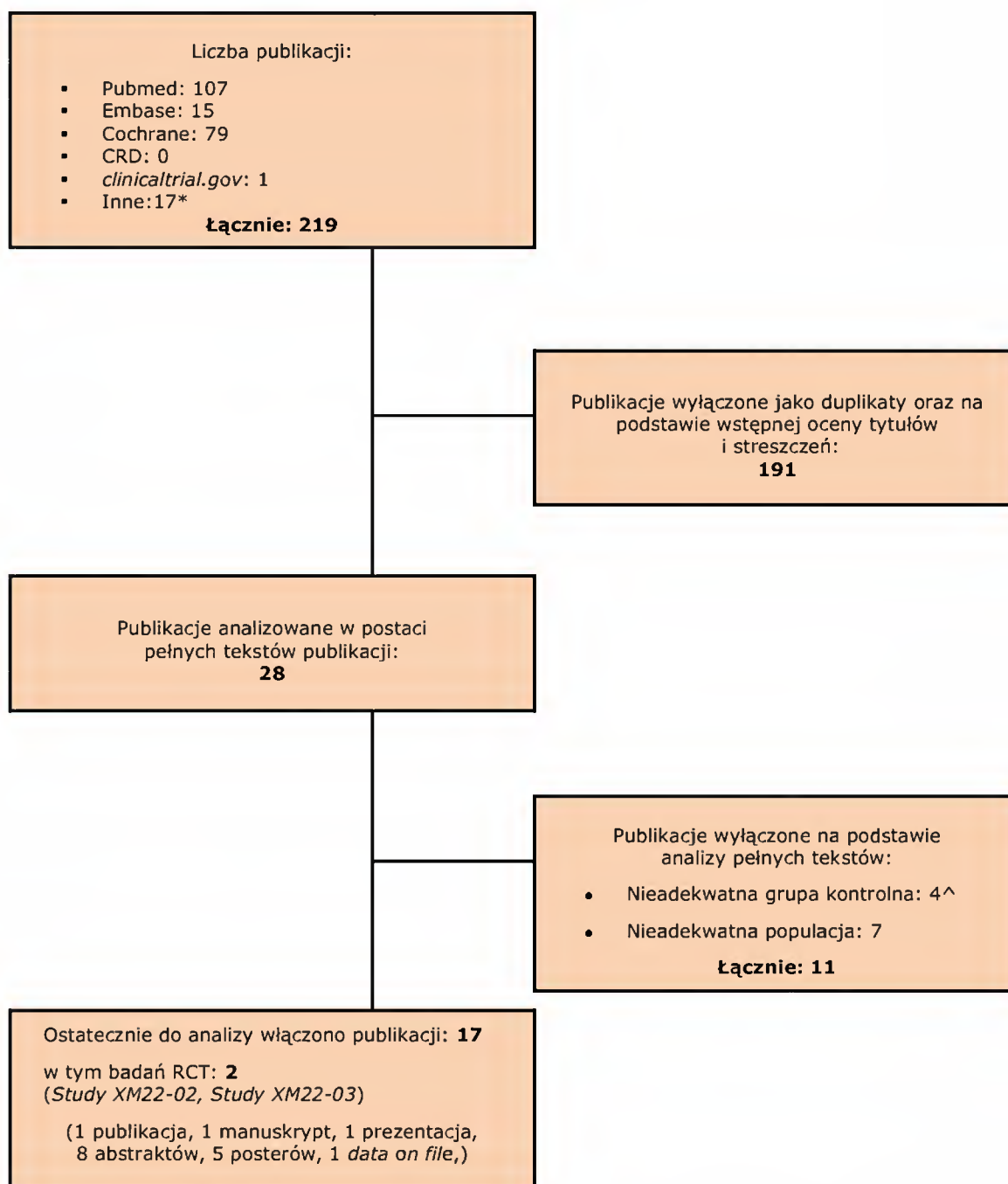
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	lonquex	0
2.	longuex	0
3.	lonque	0
4.	lipegfilgrastim	2
5.	'103aa14'	0
6.	xm22	2
7.	'xm 22'	2
8.	'xm22 lipegfilgrastim'	1
9.	'long acting' AND 'once per cycle' AND filgrastim	5
10.	'long acting' AND polyethylene AND 'glycol conjugated' AND filgrastim	0
11.	xm22 AND lipegfilgrastim	1
12.	glycosylated AND pegylated AND recombinant AND granulocyte AND colony AND stimulating AND factor	7
13.	glycolpegfilgrastim	0
14.	novel AND 'long acting' AND 'once per cycle' AND filgrastim	3
15.	teva AND brand AND of AND lipegfilgrastim	0
16.	# OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	15

Data wyszukiwania: 10.06.2013 r.

### 11.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 52.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



\*Postery/abstrakty konferencyjne/prezentacja, manuskrypty oraz [data on file] dostarczone przez firmę zlecającą

^Dane dotyczą 1 badania RCT: Study XM22-04



## 11.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 70.  
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

### 11.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 71.  
Ocena wiarygodności badania *Study XM22-02*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5</b>



**Tabela 72.**  
**Ocena wiarygodności badania Study XM22-03**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5</b>

**Tabela 73.**  
**Ocena wiarygodności badania Study XM22-04**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5</b>

## 11.5. Formularze ekstrakcji danych

### 11.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

### 11.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

### 11.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



#### **11.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

### 11.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....



Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

## 12. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
3. Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej. Instytut Arcana. Kraków 2013.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

### 12.1. Badania włączone do analizy głównej

#### **Badanie XM22-02:**

- 
2. Buchner A, Bias P, Kaufmann M. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of XM22, glycopegfilgrastim, in patients with breast cancer receiving myelosuppressive therapy. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl: abstract 9080).
  3. A. Buchner, P. Bias, M. Kaufmann, Udo Mueller. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose finding study of lipegfilgrastim in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy [Abstract No: 1004]. MASCC/ISOO. International Symposium on supportive care in cancer. New York City, June 28-30, 2012: [[http://mascc.ekconnect.co/MASCC\\_418/poster\\_37329/program.aspx](http://mascc.ekconnect.co/MASCC_418/poster_37329/program.aspx)]
- 



**Badanie XM22-03:**

5. Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. [Epub ahead of print].
6. Bondarenko I, Gladkov O, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in patients with breast cancer who are receiving chemotherapy. Journal of Clinical Oncology, 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 30, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2012: e19587.
7. Bondarenko I.M., Gladkov O.A., Elaesser R., Buchner A., Bias P., Udo Mueller. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in patients with breast cancer who are receiving chemotherapy [Abstract No: 1010]. Presented at Multinational Association of Supportive Care in Cancer International Symposium; New York, NY; June 28 – 30, 2012.

10. Gladkov Oleg A., Bondarenko Igor M., Elsaesser Reiner, Buchner Anton, Bias Peter. Absolute neutrophil counts in a study of lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in patients with breast cancer who are receiving chemotherapy. Abstract No. 1548PD. Annals of Oncology Volume 23, supplement 9, september 2012.

12. Udo M., Bondarenko I., Gladkov O., Elsaesser R., Buchner A., Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in patients with breast cancer who are receiving chemotherapy. Haematologica 2012; 97(s1) (abstract 1375).

**Dane do włączonych badań XM22-02 i XM22-03:**

## 12.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Lonquex®
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 22-07-2013 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 22-07-2013 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 22-07-2013 r.]
7. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) Lonquex (lipegfilgrastim). EMA/CHMP/274489/2013 (30 May 2013):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002556/WC500143789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002556/WC500143789.pdf)
9. Udo M., Gladkov O., Volovat C., Bondarenko I., Elaesser R., Buchner A., Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in patients with lung cancer who are receiving chemotherapy. 17<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association. Amsterdam, the Netherlands, June 14 – 17, 2012. Haematologica 2012; 97 (s1).



8. Polska Unia Onkologii (2013). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Praca zbiorowa pod redakcją: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha i wsp. Rozdział: Piotr Potemski, Maciej Krzakowski, Renata Duchnowska, Iwona Głogowska, Andrzej Kawecki, Dariusz M. Kowalski, Aleksandra Łacko, Piotr J. Wysocki; redakcja: Piotr Potemski, Maciej Krzakowski „Leczenie wspomagające” s. 535 - 623. Via Medica 2013.
9. Stanowisko zespołu ekspertów dotyczące stosowania czynników pobudzających granulopoezę. Via medica 2009. www.opk.viamedica.pl.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.
11. Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy. 22 March 2007 (EMA/CPMP/555/95 Rev. 1).

#### 12.4. Badania wyłączone z analizy głównej

1. Lubenau H, Pokorny R, Lopez LL, Bias P, Wallin B, Hinderer W, et al. GlycoPEGylated filgrastim XM22 demonstrates dose-dependent activity in comparison to pegfilgrastim in a dose-escalating study in healthy volunteers after body-weight dependent single dose [Abstract No. 4081]. Blood 2007;110:89b. **(nieadekwatna populacja).**
2. Lubenau H, Pokorny R, Lopez LL, Bias P, Wallin B, Hinderer W, et al. GlycoPEGylated filgrastim XM22 fixed dose demonstrates similar activity in comparison to pegfilgrastim in healthy volunteers after single administration [Abstract No. 4082]. Blood 2007;110:89b. **(nieadekwatna populacja).**
3. Mueller U, Kohler E, Bias P, Emmert KH, Allgaier H, Shen D. Glyco-pegylated R-methug-CSF (XM22/lipegfilgrastim) - A novel long-acting once-per-cycle filgrastim: Pharmacokinetics and pharmacodynamics for body weight adjusted doses and a 6 mg fixed dose in healthy volunteers. Eur J Cancer 2011;47:S149 **(nieadekwatna populacja).**

[Redacted text block]

5. Udo M., Gladkov O., Volovat C., Bondarenko I., Elaesser R., Buchner A., Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in patients with lung cancer who are receiving chemotherapy. 17th Congress of the European Hematology Association. Amsterdam, the Netherlands, June 14 - 17, 2012. Haematologica 2012; 97 (s1) **(nieadekwatna grupa kontrolna).**

[Redacted text block]

7. O.A. Gladkov, C. Volovat, I.M. Bondarenko, R. Elaesser, A. Buchner, P. Bias, Udo Mueller. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in patients with lung cancer who are receiving chemotherapy [Abstract No:

1014]. Presented at Multinational Association of Supportive Care in Cancer International Symposium; New York, NY; June 28 – 30, 2012 (**nieadekwatna grupa kontrolna**)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 13. SPIS TABEL

**Tabela 1. Zestawienie definicji populacji wnioskowanej, definicji populacji docelowej w przedstawionym przeglądzie systematycznym oraz – dodatkowo – wskazania zarejestrowanego, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Lonquex® .23**

**Tabela 2. Charakterystyka badań nieopublikowanych, w których oceniano lipegfilgrastim® (data ostatniego wyszukiwania: 07.06.2013 r.) .....29**

.....	38
.....	43
.....	44
.....	46
.....	50
.....	52
.....	54
.....	58
.....	62
.....	64
.....	67
.....	69
.....	74
.....	79
.....	85
.....	87
.....	89
.....	90

.....	90
.....	91
.....	92
.....	93
.....	93
.....	95
.....	96
.....	98
.....	99
.....	101
.....	103
.....	105
.....	107
.....	109
.....	110
.....	112
.....	113
.....	115
.....	116
.....	117



.....	119
.....	121
.....	122
.....	124
.....	126
.....	127
.....	129
.....	132
.....	135
.....	139
.....	140
.....	141
.....	142
.....	143
.....	143
.....	144
.....	145
.....	145
.....	146
.....	146
.....	147
.....	147
.....	148
.....	151



---

.....	175
<b>Tabela 66 Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 67 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....</b>	<b>177</b>
<b>Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....</b>	<b>178</b>
<b>Tabela 69 Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 70. Opis arkusza skali Jadad .....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 71. Ocena wiarygodności badania Study XM22-02 .....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 72. Ocena wiarygodności badania Study XM22-03 .....</b>	<b>182</b>
<b>Tabela 73. Ocena wiarygodności badania Study XM22-04 .....</b>	<b>182</b>

## 14. SPIS WYKRESÓW

[Redacted]	53
[Redacted]	55
[Redacted]	56
[Redacted]	57
[Redacted]	59
[Redacted]	60
[Redacted]	61
[Redacted]	62
[Redacted]	63
[Redacted]	65
[Redacted]	66
[Redacted]	68
[Redacted]	71
[Redacted]	72
[Redacted]	73



.....	106
.....	108
.....	108
.....	110
.....	111
.....	112
.....	114
.....	115
.....	117
.....	118
.....	120
.....	120
.....	122
.....	123
.....	125
.....	125
.....	127
.....	128
<b>Wykres 52. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....</b>	<b>180</b>