



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lonquex (lipegfilgrastym)
we 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)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4350-1/2013

Data ukończenia: styczeń 2014

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ADAs (anti-drug antibodies) – przeciwciała przeciwlekowe

ADR – adverse drug reaction

AEs (adverse events) – działania niepożądane

AKL – Analiza efektywności klinicznej

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

AML – ostra białaczka szpikowa

ANC (Absolute Neutrophil Count) – bezwzględna liczba neutrofilii

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznej

APD – Analiza problemu decyzyjnego

ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej (Acute Respiratory Distress Syndrome)

Bd – brak danych

BMI (body mass index) – współczynnik masy ciała

CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI (confidence interval) – przedział ufności

CLR – klirens nerkowy

CLL – przewlekła białaczka limfatyczna

CML – przewlekła białaczka szpikowa

CRD – Center for Reviews and Dissemination

CTC NCI – Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute

<p>DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects</p> <p>DSN – czas trwania ciężkiej neutropenii (duration of severe neutropenia)</p> <p>DVSN – czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii (duration of very severe neutropenia)</p> <p>EBM (Evidence Based Medicine) – medycyna oparta na dowodach naukowych</p> <p>ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group</p> <p>EED – Economic Evaluation Database</p> <p>EMA – The European Medicines Agency</p> <p>EMTREE – Elsevier's Life Science Thesaurus</p> <p>EORTC – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Nowotworów</p> <p>EORTC QLQ C30 – kwestionariusz jakości życia utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer</p> <p>EORTC QLQ BR23 – kwestionariusz jakości życia pacjentek z nowotworem piersi utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer</p> <p>EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report)</p> <p>FIL – filgrastym</p> <p>G-CSF – ludzki czynnik wzrostu granulocytów</p> <p>GM-CSF – czynniki stymulujące kolonie granulocytów i makrofagów</p> <p>GN – gorączka neutropeniczna</p> <p>GRADE – Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</p> <p>HR - hazard względny (hazard ratio)</p> <p>HTA – Health Technology Assessment</p> <p>INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment</p> <p>ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)</p> <p>i.v. – dożylnie</p> <p>JADAD – skala oceny wiarygodności badań klinicznych</p> <p>LIPEGF – lipegfilgrastym</p> <p>LSM (least squares metod) – metoda najmniejszych kwadratów</p> <p>MD (mean difference) – różnica średnich</p> <p>MDS – zespół mielodysplastyczny</p> <p>MeSH – Medical Subject Headings</p> <p>N – liczebność grupy</p> <p>N – liczba przypadków</p> <p>NCCHTA – The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</p> <p>NCCN – National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>NHS – National Health Service</p> <p>NNH – number needed to harm</p> <p>NNT – number needed to treat</p> <p>Ns – nieistotnie statystycznie</p> <p>NSCLC (non-small-cell lung cancer) – niedrobnokomórkowy rak płuc</p> <p>OUN – ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>OR (odds ratio) – iloraz szans</p> <p>PEGF – pegfilgrastym</p> <p>PICOS – populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania</p> <p>P (p-value) – znamienność statystyczna</p> <p>PL – placebo</p> <p>PSUR (Periodic Safety Update Report) – Okresowy Raport o Bezpieczeństwie</p>
--

RB (relative benefit) – korzyści względne
RCT (randomized clinical trials) – randomizowane badania kliniczne
RR (risk ratio) – współczynnik ryzyka
SBU – Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii (Statens beredning för medicinsk utvärdering)
s.c. – podskórnice
SCLC – drobnokomórkowy rak płuc
SD (standard deviation) – odchylenie standardowe
SE (standard error) – błąd standardowy
TEAE – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (treatment-emergent adverse events)
TEADR TEAE – związane z zastosowanym leczeniem
t_{1/2} – czas półtrwania
t_{1/2,acc} – efektywny czas półtrwania
t_{max} – czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.


Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	20
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	26
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	34
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	34
4. Ocena analizy ekonomicznej	36
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	36
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	41
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	42
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej i analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, kategoria dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę”.....	42
4.5.2. Wyniki analizy podstawowej i analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, kategoria dostępności refundacyjnej „lek stosowany w ramach chemioterapii”	42
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	43
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	44
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	44

5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	45
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	47
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	47
5.3.2. Leki dostępne w aptece na receptę.....	47
5.3.3. Leki stosowane w chemioterapii.....	51
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	54
	55
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	56
8.1. Rekomendacje kliniczne	56
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	58
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	59
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	59
10. Opinie ekspertów.....	59
11. Kluczowe informacje i wnioski	60
12. Źródła.....	65
13. Załączniki	66

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-19924-1/MP/13
07.11.2013

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

20.01.2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Lonquex (lipegfilgrastimum) 6 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909991072469

Wnioskowane wskazanie: 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).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatny – w ramach chemioterapii

Ryczałt – lek dostępny w aptece na receptę

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (jako przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia)

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Amgen Europe B.V. Neulasta (pegfilgrastym)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 8 listopada 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 7 listopada 2013 r., znak: MZ-PLR-460-19924-1/MP/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Lonquex (lipegfilgrastimum) 6 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909991072469 na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex) 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), [redacted], [redacted] Kraków 2013.

Analiza efektywności klinicznej dla lipegfilgrastymu (Lonquex) 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), [redacted], [redacted] Kraków 2013.

Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym) 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), [redacted], [redacted] Kraków 2013.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia stosowania produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym) 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), [redacted], [redacted] Kraków 2013.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 27 listopada 2013 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla leku Lonquex względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 27 listopada 2013 roku r. poinformowano MZ o wątpliwościach dotyczących liczby koniecznych do wykonania analiz weryfikacyjnych oraz opłat za wykonanie analizy w związku z tym, iż wnioskodawca wystąpił o refundację w dwóch kategoriach refundacyjnych, tj.: w ramach chemioterapii oraz jako lek dostępny w aptece na receptę.

Pismem z dnia 3 stycznia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-14491-183/MP/14 (data wpływu do Agencji 3 stycznia 2014 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Lonquex, przedłożone przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Dokumentacja zawierała zaktualizowane analizy HTA:

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex) 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) [redacted] Kraków 2013.

Analiza efektywności klinicznej dla lipegfilgrastymu (Lonquex) 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

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

i zespołów mielodysplastycznych) (wersja z 16.12.2013 r.)

Kraków 2013

Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym) 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: grudzień 2013 r.), Kraków 2013.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia stosowania produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym) 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: grudzień 2013 r.), Kraków 2013.

Pismem z dnia 3 stycznia 2014 r., znak MZ-PLR-460-14491-182/MP/14 MZ wyraziło zgodę na wykonanie jednej (wspólnej) analizy weryfikacyjnej dla obu kategorii refundacji leku Lonquex oraz podtrzymało słuszność wniesienia pojedynczej opłaty za wykonanie analizy weryfikacyjnej.

Produkt leczniczy Lonquex nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

W trakcie pracy nad zleceniem zwrócono się o opinie do 6 ekspertów klinicznych, z których 2 udzieliło odpowiedzi.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia pierwszy raz jest przedmiotem oceny Rady Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty; Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
pegfilgrastym	
Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2012 z dnia 22 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego zawierającego substancję czynną pegfilgrastim w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada rekomenduje wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, w zakresie objęcia refundacją produktu leczniczego zawierającego substancję czynną pegfilgrastim we wskazaniu profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku występowania neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie z dnia 12.05.2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Rada uważa, że refundacja powinna dotyczyć wszystkich leków z grupy G-CSF.
filgrastym	
Opinia Rady konsultacyjnej z dnia 30.08.2010r.	Rada Konsultacyjna wyraża opinię, że na podstawie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przygotowanych przez AOTM, dokumentacji przedstawionej przez producenta biopodobnego preparatu czynna wzrostu kolonii granulocytowych - Zarzio (filgrastim) oraz opinii ekspertów klinicznych, nie można jednoznacznie uznać, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo jego stosowania w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych nie różnią się w sposób istotny od preparatu Neupogen
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”	Rada Konsultacyjna uważa za zasadny dotychczasowy sposób finansowania świadczenia „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów.” Uzasadnienie stanowiska: Rada uważa, że wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytowych powinny być dostępne chorym ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej. Preparaty te różnią się nieco efektywnością w zakresie różnych parametrów klinicznych. Różnorodność dostępnych produktów leczniczych w tym zakresie daje możliwość wyboru terapii stosownie do potrzeb konkretnego pacjenta.
Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem 1 Rady

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Dokumenty; Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”	Konsultacyjnej uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej oraz jednocześnie różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$. Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków (Szczeklik 2011). Neutropenię dzieli się na: łagodną (liczba granulocytów $1000-1500/\mu\text{l}$) umiarkowaną (liczba granulocytów $500-1000/\mu\text{l}$) i ciężką (liczba granulocytów $<500/\mu\text{l}$) (Hematologia 2008).

Najczęściej stosuje się definicję gorączki neutropenicznej (GN) według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, European Society of Medical Oncology), która obejmuje współistnienie:

- zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $500/\mu\text{l}$ lub poniżej $1000/\mu\text{l}$ z przewidywanym spadkiem poniżej $500/\mu\text{l}$ ciągu kolejnych 48 oraz
- gorączki (ciepłota ciała mierzona w okolicy pachowej $> 38,5^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się ≥ 1 h) lub klinicznych objawów posocznicy (PUO 2011).

Epidemiologia

U niemal wszystkich osób otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do wystąpienia różnego stopnia neutropenii (najczęściej bez towarzyszących objawów i konieczności leczenia). Istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście wskazań do profilaktyki czynnikami wzrostu granulocytów (G-CSFs, granulocyte-colony stimulating factors), ma natomiast ryzyko wystąpienia GN, które przede wszystkim zależy od rodzaju stosowanej chemioterapii (CTH). Poza rodzajem i dawkami leków mają znaczenie także linia stosowanej CTH, wiek i stan sprawności ogólnej chorego, obecność schorzeń współistniejących i stopień zaawansowania nowotworu (PUO 2011).

Etiologia i patogeneza

Do głównych przyczyn powstawania neutropenii, oprócz neutropenii uwarunkowanych genetycznie należą:

- infekcja
- toksyczne działanie leków i chemikaliów,
- niedobory witamin, pokarmu, mikroelementów,
- zespół Felty
- przyczyny immunologiczne – przeciwciała przeciwko neutrofilom
- aktywacja dopełniacza podczas dializy, szoku anafilaktycznego, przy używaniu płucoserca
- hipersplenizm (Hematologia 2008).

Najczęstszą przyczyną neutropenii u chorych na nowotwory są zaburzenia wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych w szpiku kostnym wskutek mielo toksycznego działania leków cytotoksycznych, które zależy od dawki. Okres wystąpienia największego zmniejszenia liczby granulocytów jest nazywany nadirem – zwykle występuje on po 7-14 dobach od zastosowania CTH, ale w przypadku niektórych leków (pochodne nitrozomocznika, może się pojawić nawet po kilku tygodniach).

Neutropenia może być wynikiem napromieniania dużych obszarów szpiku kostnego lub wyparcia prawidłowych komórek hematopoetycznych przez komórki nowotworowe. Znacznie rzadziej występuje neutropenia polekowa niezależna od dawki (np. po fenylobutazonie), w związku z powstawaniem autoprzeciwciał lub z niedoboru witaminy B12 bądź kwasu foliowego (PUO 2011).

Obraz kliniczny

Neutropenia jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia zakażeń. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań infekcyjnych zależy przede wszystkim od czasu trwania i nasilenia neutropenii. Szacunkowo u 10–20% chorych z agranulocytozą rozwija się bakteremia. Objawy

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

zakażenia u chorych z neutropenią, zwłaszcza na początku, mogą być skąpe lub nietypowe, a najważniejszym spośród nich jest gorączka. Zakażenia występują u około połowy chorych z GN, a u około 25% stwierdza się bakteriemię.

Konsekwencją bezobjawowej neutropenii może być zmniejszenie intensywności leczenia w wyniku opóźnienia zastosowania kolejnego cyklu CTH i/lub zmniejszenia dawek leków. Wykazano, że u niektórych chorych wspomniana sytuacja może zmniejszać skuteczność leczenia (PUO 2011).

Diagnostyka

Należy podkreślić, że kiedy automatyczne liczniki wskazują na neutropenię, rozmaz krwi powinien być oceniony pod mikroskopem w celu wykluczenia pseudoneutropenii wywołanej zlepianiem neutrofilii pod wpływem paraprotein lub badaniem krwi długoskładowanej (Hematologia 2008).

Leczenie i cele leczenia

Sposób postępowania zależy od ryzyka towarzyszącego GN. Możliwe jest leczenie chorych w warunkach szpitalnych, krótkotrwałej hospitalizacji z kontynuacją terapii w warunkach ambulatoryjnych lub całkowicie ambulatoryjnych.

Najważniejszym elementem leczenia chorych z GN jest empiryczna antybiotykoterapia szerokowidmowa, obejmująca potencjalnie najważniejsze patogeny. W niektórych sytuacjach klinicznych zalecenia ulegają modyfikacjom.

W trakcie empirycznego leczenia codziennie należy monitorować kliniczny stan chorego oraz powtarzać dodatkowe badania (morfologia krwi, stężenie kreatyniny w surowicy oraz inne, w zależności od sytuacji klinicznej) do ustąpienia gorączki i uzyskania przynajmniej 500/ μ l neutrofilii. Oceny odpowiedzi na leczenie dokonuje się po 48 h, o ile stan chorego jest stabilny.

Zdecydowanie nie jest zalecane rutynowe stosowanie G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 13 badań z randomizacją, w których porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w zestawieniu z placebo, w grupie około 1500 chorych, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn oraz stwierdzono niewielkie (graniczne statystycznie) zmniejszenie umieralności związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych). Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy:

- nie występuje odpowiedź na antybiotykoterapię;
- występuje ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub powikłania (posocznica, wstrząs septyczny);
- stwierdza się GN mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu;
- współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek > 65 lat, neutropenia < 100/ μ l lub trwająca > 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN).

Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnosić korzyści z przetaczania granulocytów (PUO 2011).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Lonquex 6 mg roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka 0,6 ml z urządzeniem zabezpieczającym, kod EAN: 5909991072469. Każda ampułko-strzykawka zawiera 6 mg lipegfilgrastymu w 0,6 ml roztworu. Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 mg lipegfilgrastymu. 0,6 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z korkiem [guma bromobutylova pokryta kopolimerem etylenu z politetrafluoroetylenem] i stałą igłą iniekcyjną (stal nierdzewna, 29G [0,34 mm] lub 27G [0,4 mm] x 0.5 cala [12,7 mm])
Substancja czynna	Lipegfigrastym
Droga podania	Podskórnie
Kod ATC	L03AA14
Mechanizm działania	Lipegfilgrastym jest kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetyloneuraminowego i N-

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

acetylogalaktozaminy. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 39 kDa, z czego część białkowa stanowi około 48%. Ludzki G-CSF jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilii czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest niegl kozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Lipegfilgrastym jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 25 lipca 2013 r. 2. 25 lipca 2013 r
Wnioskowane wskazanie	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).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie produktem Lonquex powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie onkologii lub hematologii. Zalecane jest stosowanie jednej dawki 6 mg lipegfilgrastymu (jedna ampułko-strzykawka produktu Lonquex) w każdym cyklu chemioterapii, podawanej około 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej. Roztwór jest wstrzykiwany podskórnym (sc.). Wstrzyknięcia należy wykonywać w brzuch, ramię lub udo. Samodzielne podawanie produktu Lonquex może być wykonywane ty ko przez pacjentów, którzy mają silną motywację, zostali odpowiednio przeszkoleni i mają dostęp do fachowej porady. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Lonquex powinno być wykonane pod bezpośrednim nadzorem lekarza.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Stosowanie preparatu Lonquex jest przeciwwskazane przy nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), sorbitol (E420), polisorbát 20. Brak doświadczenia z przedawkowaniem lipegfilgrastymu. W przypadku przedawkowania należy regularnie wykonywać badanie liczby białych krwinek i płytek krwi oraz dokładnie monitorować rozmiar śledzony (np. badanie kliniczne, USG).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Kat. dostępności refundacyjnej	– lek dostępny w ramach chemioterapii – lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Bezpłatny - chemioterapia Ryczałt – lek dostępny w aptece na receptę
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa grupa limitowa 133.0 , Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynnik stymulujący wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych, grupa limitowa 1045.0 , czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.
[Redacted]	[Redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W związku z tym, że Lonquex (lipegfilgrastym) został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej niedawno, tj. 25 lipca 2013 roku, nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania przedmiotowej technologii medycznej. Niemniej jednak, wszystkie odnalezione wytyczne, we wnioskowanym wskazaniu zalecają stosowanie preparatów z grupy G-CSF, do której należy lipegfilgrastym. Wytyczne wskazują na zastosowanie m.in. filgrastymu, pegfilgrastymu, lenofilgrastymu.

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)</i></p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych pacjentów</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>Preparaty G-CSF zmniejszają ryzyko i czas trwania GN, ale ich koszt uniemożliwia ich rutynowe stosowanie u wszystkich pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ich zastosowanie u właściwie dobranych pacjentów może zwiększać efektywność kosztową. Jeśli ryzyko GN, oszacowane z uwzględnieniem typu nowotworu, rodzaju chemioterapii (standardowa, wysokiej dawki, intensywnej dawki), czynników związanych z pacjentem oraz celu terapii (lecnicza vs. paliatywna) przekracza 20%, u dorosłych pacjentów z guzami litymi i nowotworami pochodzenia pozaszpikowego w pierwszym cyklu chemioterapii rekomenduje się profilaktyczne zastosowanie CSF. Przy ryzyku 10-20%, wynikającym głównie z rodzaju chemioterapii należy zastosować inny schemat lub zmniejszyć dawkę. Przy ryzyku < 10% nie rekomenduje się zastosowania G-CSF. Profilaktykę wtórną stosuje się w przypadku odnotowania we wcześniejszym cyklu epizodu GN lub neutropenii wymagającej zmniejszenia dawki. Jeżeli we wcześniejszym cyklu odnotowano wystąpienie GN, a pacjent stosował profilaktycznie filgrastym lub sargramostym zaleca się dalsze stosowanie G-CSF. Natomiast, jeżeli pacjent otrzymywał profilaktykę pegfilgrastymem nie zaleca się dalszego stosowania G-CSF. Panel NCCN zaleca stosowanie w terapii GN filgrastymu oraz sargramostymu (pegfilgrastym niezalecany) jedynie w obecności czynników ryzyka komplikacji związanych z infekcjami (sepsa, wiek \geq 65 lat, ANC < 100μL, przewidywana neutropenia >10 dni, zapalenie płuc lub inne udokumentowane infekcje, inwazyjna infekcja grzybicza, hospitalizacja, wcześniejszy epizod GN).</p>
<p><i>American Society of Clinical Oncology (ASCO 2006, ASCO 2012)</i></p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych pacjentów</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>G-CSF (m.in. filgrastym, pegfilgrastym) w pierwotnej profilaktyce są zalecane u pacjentów z ryzykiem GN > 20%, w chemioterapii gęstej dawki (jeśli efektywność tego schematu poparta jest dowodami, np. w NHL, raku sutka) oraz u pacjentów w wieku > 65 lat, stosujących chemioterapię leczniczą. Profilaktykę wtórną zaleca się, gdy zmniejszenie dawki chemioterapii może wpłynąć na wynik leczenia. Postępowaniem standardowym jest zmniejszenie dawki lub opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii. G-CSF nie stosuje się w leczeniu neutropenii bez gorączki, zastosowanie w GN jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem komplikacji związanych z infekcjami, np. spodziewanym czasem trwania neutropenii > 10 dni oraz jej dużym nasileniem (< 0,1x10⁹/L), sepsą, zapaleniem płuc niekontrolowaną chorobą podstawową.</p> <p>ASCO 2012: profilaktyka przeciwbakteryjna i przeciwrzybiczna jest tylko zalecana u pacjentów z liczbą neutrofilii < 100 μL przez > 7 dni, chyba że obecne są inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań i zgonu. Hospitalizacja jest standardem w leczeniu epizodów gorączki neutropenicznej; wybrani pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie. Pacjenci z GN powinni otrzymać empiryczną terapię przeciwbakteryjną oraz być monitorowani przez co najmniej 4 godziny celem określenia czy leczenie ma odbywać się w sposób ambulatoryjny czy szpitalny. Zalecane leki w terapii empirycznej to doustne fluorochinolony + amoksycylina/kwas klawulanowy (lub + klindamycyna, w przypadku uczulenia na penicylinę) chyba, że profilaktyka fluorochinolonom była stosowana przed wystąpieniem GN.</p>
<p><i>Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS 2012)</i></p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych pacjentów</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>Profilaktyka pierwotna: w chemioterapii z intencją wyleczenia podstawowa profilaktyka z zastosowaniem leków z grupy G-CSF jest zalecana tylko w dwóch grupach pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> u pacjentów otrzymujących chemioterapię mielotoksyczną z intencją wyleczenia i która ma udokumentowaną częstość występowania neutropenii z gorączką (FN) z > 20 % u pacjentów otrzymujących chemioterapię mielotoksyczną z intencją wyleczenia i która ma udokumentowaną częstość występowania FN 10 - 20 % oraz jeden lub więcej z następujących wstępnie odprowadzających czynników ryzyka pacjentów: istniejące neutropenia z powodu choroby szpiku kostnego infiltracji lub o innej etiologii; wiek > 65 lat; zaawansowane stadium choroby; ogólnie słaby stan zdrowia; poprzednie epizody neutropenii z gorączką podczas wcześniejszej chemioterapii z podobnego lub niższego natężenia dawkowania; zły stan odżywienia; aktywne infekcje lub zwiększone ryzyko infekcji (np. obecność otwartej rany); ciężkie schorzenia współistniejące <p>Jeśli wystąpi neutropenia przy użyciu pierwotnej profilaktyki należy rozważyć zmianę dawki lub interwencji leczenia.</p> <p>Profilaktyka wtórna : profilaktyczne stosowanie w kolejnych cyklach chemioterapii w przypadku istnienia wcześniejszych epizodów ciężkiej neutropenii lub gorączki neutropenicznej w chemioterapii gdzie zmniejszenie dawki lub opóźnienia zagrażałoby skuteczności leczenia.</p>
<p><i>Polska Unia Onkologii (PUO 2011)</i></p> <p>Wytyczne postępowania w neutropenii powstałej na skutek stosowanej chemioterapii</p>	<p>Zdecydowanie nie jest zalecane rutynowe stosowanie G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 13 badań z randomizacją, w których porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w zestawieniu z placebo, w grupie około 1500 chorych, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn oraz stwierdzono niewielkie (graniczne statystycznie) zmniejszenie umieralności związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów</p>

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Przegląd literatury	<p>oobjętochnych). Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy: nie występuje odpowiedź na antybiotykoterapię; występuje ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub powikłania (posocznica, wstrząs septyczny); stwierdza się GN mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu; współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek > 65 lat, neutropenia < 100/μl lub trwająca > 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN).</p> <p>Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnosić korzyści z przetaczania granulocytów</p>
<p><i>Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN 2009, GMCCN 2011)</i></p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF oraz pegfilgristimu (Neulasta)</p> <p>Nie sprecyzowano</p>	<p>Przy pierwszym wystąpieniu wskazań do zastosowania G-CSF, rekomenduje się codzienne podanie przez 5 dni. Przy braku skuteczności w kolejnych cyklach podaje się pegfilgrastym. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów, u których wcześniejsza chemioterapia wymagała przedłużonego podawania G-CSF (> 7 dni) lub u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca/chłoniaka, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, gdy G-CSF podawany codziennie ma znaczne działania uboczne (przykładowo nietolerowalny ból kości).</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rekomendacja GMCCN 2011 odwołuje się do wytycznych BSH, które określają próg wysokiego ryzyka GN na poziomie \geq 40% jako kryterium decyzyjne profilaktycznego zastosowania G-CSF oraz wytycznych ASCO i EORTC, według których do profilaktyki G-CSF kwalifikują się pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia GN > 20%. GMCCN 2011 rekomenduje zastosowanie G-CSF (krótco działających lub pegfilgrastymu) przy ryzyku powyżej 20%. W grupie pośredniego ryzyka (10-20%) profilaktyka G-CSF niezalecana chyba, że wystąpią dodatkowe czynniki ryzyka (zaleca się wtedy codzienne podawanie preparatu Zarzio przez 7 dni; dzienna dawka ustalona na podstawie masy ciała; rozważenie pegfilgrastymu jedynie w sytuacji, gdy codzienne podawanie G-CSF jest trudne lub niepraktyczne z przyczyny psychospołecznych. W grupie małego ryzyka (poniżej 10%) nie zalecano profilaktycznego stosowania G-CSF.</p> <p>Profilaktyka wtórna: rekomenduje się zastosowanie preparatu Zarzio. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca/chłoniaka/raka piersi, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, również w leczeniu niektórych mięsaków (szczególnie u osób młodych), gdzie planowanie intensywne programy leczenia.</p> <p>Czynniki wzrostu G-CSF nie powinny być stosowane: u chorych z neutropenią bez gorączki neutropenicznej; u chorych z neutropenią i gorączką bez powikłań zagrażających życiu.</p>
<p><i>Sussex Cancer Network Chemotherapy Guidelines (SCNG 2011; Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych poddawanych chemioterapii; Przegląd systematyczny</i></p>	<p>Zaleca się stosowanie leków z grupy G-CSF, w celu zapobiegania występowania neutropenii z gorączką u pacjentów, którzy są w grupie wysokiego ryzyka ze względu na: wiek, historię choroby, cechy choroby i mielotoksyczność chemioterapii.</p> <p>Jeśli chemioterapia jest związana z częstością występowania neutropenii z gorączką o \geq 20%, profilaktykę G-CSF należy rozważyć u chorych w pierwszym i wszystkich kolejnych cyklach chemioterapii.</p>
<p><i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 2006, EORTC 2010)</i></p>	<p>Grupa preparatów G-CSF (filgrastym, lenograstym lub pegfilgrastym) jest rekomendowana jako preparaty o udowodnionej skuteczności w profilaktyce GN i jej powikłań. W zależności od ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej chorzy powinni otrzymywać G-CSF. Przy ryzyku powyżej 20% rekomendowano profilaktykę G-CSF. W grupie pośredniego ryzyka (10-20%) analizowano dodatkowe czynniki ryzyka, do których zaliczono: wiek > 65 lat, zły stan ogólny, upośledzenie odporności, zaawansowaną chorobę nowotworową, współistnienie otwartych ran lub czynnej infekcji, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, choroby układu krążenia, cukrzycę i neutropenię w wywiadzie. W przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka zalecano profilaktykę. W grupie małego ryzyka lub pośredniego bez dodatkowych czynników ryzyka nie zalecano profilaktycznego stosowania G-CSF.</p> <p>Obecnie EORTC 2010 rekomenduje się ocenę ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej przed każdym cyklem chemioterapii. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej w poprzednim cyklu wskazane jest podanie G-CSF przy kolejnym cyklu chemioterapii. Rekomenduje się profilaktykę w przypadku ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej > 20% oraz w grupie pośredniego z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Dodatkowe czynniki ryzyka określono jednak nadając im klasyfikację mówiącą o jakości dowodu naukowego. Najwyższy I pochodzi z randomizowanych badań i potwierdzony był w metaanalizach. Dane kliniczne wykazują podobną skuteczność filgrastymu, lenograstymu i pegfilgrastymu w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Określenie leku autorzy rekomendacji pozostawiają do wyboru lekarzowi prowadzącemu nie wykazując istotnych różnic w skuteczności stosowania uwzględniając leki bionastępcze, które zostały dopuszczone do użytkowania w Europie oraz filgrastym w formie pegylowanej.</p>
<p><i>East Midlands G-CSF Guideline (EMG 2009)</i></p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>Leki z grupy G-CSF są uważane za podstawę profilaktyki u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej, np.: osoby w podeszłym wieku (> 65 lat); z historią poprzedniej intensywnej chemioterapii lub radioterapii; istniejącą neutropenią lub zajęciem szpiku kostnego guzem; z chorobami współistniejącymi potencjalnie zwiększającymi ryzyko infekcji; NHL związany z AIDS, ogólnie słabym stanem zdrowia</p> <p>Leki z grupy G-CSF są rekomendowane w leczeniu pacjentów u których wystąpiła gorączka neutropeniczna w poprzednich cyklach chemioterapii.</p>
<p><i>North Wales Cancer Network (NWCN 2007);</i></p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych z guzami litymi;</p> <p>Nie sprecyzowano</p>	<p>Terapię lekami z grupy G-CSF należy rozważyć u pacjentów ze słabymi czynnikami prognostycznymi, np.: zapalenie płuc; dysfunkcji wielonarządowa, niedociśnienie, inwazyjne zakażenia grzybicze, neutropenia ANC < 0,1 x 10⁹/l, wiek > 65 lub te z powodu leczenia limfopenii.</p>

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Stosuje się inne czynniki wzrostu krótko i długodziałające.”	Aktualnie w w/w wskazaniu stosowane są filgrastim i pegfilgrastim – szacunkowo u ok. 10 000 pacjentów rocznie
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Brak takiej technologii.	Filgrastym i pegfilgrastym mogą być częściowo zastąpione - w 50 % przez nową technologię.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Inne czynniki wzrostu (...), konkurencja wymusi obniżenie ceny leku. Chyba, że dojdzie do zmywy producentów. „	Ceny porównywalne
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Różne czynniki wzrostu, zależnie od doświadczenia leczącego.”	Pegfilgrastym
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Stosuje się inne czynniki wzrostu krótko i długodziałające.”	Pegfilgrastym; Zalecenia Postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 –radakcja M.Krzakowski

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w aptece na receptę, we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie, Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urząd. cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detal.	Wys. limitu finans.	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłat.	Dopłata świadc. zenioB.	
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę (w grupie limitowej 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów										
Filgrastinum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml 5 fiol.a 1 ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	637,2	675,43	705,72	705,72	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml 1 amp.-strz.a 0,5 ml		130,13	137,94	153,55	153,55			3,2	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml 1 amp.-strz.a 0,5 ml		214,38	227,24	245,43	245,43			3,2	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5ml 5 amp.-strz. po 0,5ml		621	658,26	688,55	688,55			Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	3,2
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5ml 5 amp.-strz. po 0,5ml		1026	1087,56	1128,52	1128,52			3,2	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę		130,13	137,94	153,55	153,55			Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	3,2
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę		214,79	227,68	245,87	245,87				3,2
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln. j/ml 1 amp.-strz.a 0,5 ml		127,44	135,09	150,7	150,7				3,2
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln. j/ml 1 amp.-strz.a 0,5 ml		215,27	228,19	246,39	245,87				3,72
Lenograstinum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	113,21	120	134,74	134,71	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna	ryczałt	3,23	
	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU 5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G		608,76	645,29	673,38	673,38			3,2	

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie, Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urząd. cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detal.	Wys. limitu finans.	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłat.	Dopłata świadc. zenio.
Pegfilgrastinum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml 1 amp.-strz.a 0,6 ml (z zab.igły)	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	3286,98	3484,2	3554,2	3554,2	Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym		3,2

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w ramach chemioterapii.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie, Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urząd. cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wys. limitu finans.	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpł.	Dopłata świadc. zenio.
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach chemioterapii w grupie limitowej 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę (bezpłatne)								
Filgrastinum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml 5 fiol. a 1 ml	1045.0, czynn ki stymulujące granulopoezę	607,5	643,95	643,95	C.0.06.	bezpłatne	0
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml 1 amp.-strz. a 0,5 ml		121,5	128,79	128,79	C.0.06.		0
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml 1 amp.-strz. a 0,5 ml		194,4	206,06	206,06	C.0.06.		0
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml 5 amp.-strz. á 0,2 ml		486	515,16	271,89	C.0.06.		0
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml 5 amp.-strz. á 0,5 ml		621	658,26	658,26	C.0.06.		0
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml 5 amp.-strz. á 0,5 ml		1026	1087,56	1087,56	C.0.06.		0
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml 1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę		130,13	137,94	135,95	C.0.06.		0
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml 1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę		214,79	227,68	217,51	C.0.06.		0
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml 1 amp.-strz. a 0,5 ml		127,44	135,09	135,09	C.0.06.		0
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml 1 amp.-strz. a 0,5 ml	215,27	228,19	217,51	C.0.06.	0			
Lenogras-timum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G		121,76	129,07	119,18	C.0.07.		0
	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU 5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G		608,76	645,29	595,89	C.0.07.		0
Pegfilgras-timum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml 1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab.igły)		3286,98	3484,2	3172,05	C.0.10.		0

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W populacji chorych z neutropenią u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na 3 potencjalne opcje terapeutyczne: pegfilgrastym, filgrastym oraz lenograstym, należące do grupy czynników stymulujących wzrost granulocytów (G-CSF). Niemniej jednak, ze względu na mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji wskazano pegfilgrastym. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

[redacted] które ze względu na niedostępność opublikowanych danych i oparcie się w analizach wyłącznie na nieopublikowanych danych wnioskodawcy, w niniejszej analizie weryfikacyjnej pominięto.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdej opcji terapeutycznej, wraz z komentarzem analityka AOTM przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Pegfilgrastym w dawce 6 mg (jedna dawka) we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii, tj. około 24 godziny po jej zakończeniu	<ul style="list-style-type: none"> - Oceniana interwencja, lipegfilgrastym jest kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksy-polietylenoglu (PEG) . - Lipegfilgrastym (LIPEGF) jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego, który wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym. - 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. - Jedynym długo działającym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF) z tej samej grupy limitowej, w której docelowo miałyby się znaleźć 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. - Według danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań, najczęściej stosowaną cząsteczką jest pegfilgrastym (55% pacjentów leczonych czynnikami G-CSF; udział wyznaczony w łącznej liczbie pacjentów obejmujących kategorię dostępności refundacyjnej; lek dostępny w aptece na receptę oraz kategorię dostępności: lek stosowany w chemioterapii). 	Wybór zasadny – najczęściej stosowany komparator, podobny mechanizm działania (długo działający czynnik wzrostu), zalecany w rekomendacjach klinicznych

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena, czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje „nie gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy wykonano wyszukiwania informacji naukowych w następujących zasobach:

- elektroniczne bazy danych:

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

- 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>.

Nawiązano również kontakt z producentem ocenianego leku w celu identyfikacji danych nieopublikowanych.

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

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.) ani ograniczeń językowych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Analityk AOTM uznał strategię wyszukiwania autorów AKL wnioskodawcy za wystarczająco czułą, a wyszukiwanie za zgodne z wytycznymi HTA. W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 25 listopada 2013 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	Nieadekwatna populacja: zdrowi ochotnicy, niezgodna z ChPL dla preparatu Lonquex	Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące populacji zgodne z wskazaniem rejestracyjnym
Interwencja	Lipegfilgrastym (preparat Lonquex) w dawce 6 mg (jedna dawka) we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii, tj. około 24 godziny po jej zakończeniu.	Nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące interwencji ocenianej zgodne z wnioskiem
Komparatory	Pegfilgrastym 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);	Brak adekwatnej grupy kontrolnej	Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące komparatora zgodne z aktualną praktyką medyczną, o podobnym mechanizmie działania
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 neutrofilów, jakość życia, hospitalizacja z powodu GN lub infekcji, zastosowanie	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	Brak uwag

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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.		
Typ badań	Badania kompartatywne typu RCT	Brak RCT	Brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/manuskryptów udostępnionych przez Wnioskodawcę	Publ kacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	Brag uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania (Study XM22-02, Study XM22-03, Study XM22-04) porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (Study XM22-02, Study XM22-03) oraz placebo (Study XM22-04), dostępne podczas tworzenia AKL wnioskodawcy jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. W związku z tym, autorzy przekazanego raportu zwrócili się do Wnioskodawcy z prośbą o udostępnienie protokołów/manuskryptów do ww. publikacji. Po udostępnieniu materiałów i 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 przeglądu.

Manuskrypt do badania Study XM22-03 został opublikowany dopiero w czasie końcowych prac nad raportem Wnioskodawcy. Stąd wnioskodawca w nadesłanym opracowaniu przedstawia analizę wyników ww. badań na podstawie nieopublikowanych protokołów/manuskryptów będących własnością wnioskodawcy.

Ze względu na brak możliwości oceny wiarygodności nieopublikowanych manuskryptów, w niniejszym opracowaniu szczegółowo przedstawiono wyniki jedynie opublikowanego badania Study XM22-03 na podstawie aktualnej pełnotekstowej publikacji Bondarenko 2013. Dodatkowo przedstawiono wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę dla pierwszorzędowego punktu końcowego z uwzględnieniem danych nieopublikowanych. Szczegółowe wyniki badania Study XM22-02 oraz wyniki metaanalizy badań Study XM22-03 oraz Study XM22-03 przedstawione i omówione zostały w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Dodatkowo do przeglądu Wnioskodawcy włączone zostało badanie Study XM22-04 (porównujące lipegfilgrastym z placebo). Wnioskodawca przedstawił je w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, traktując ponadto jako dowód z zakresu analizy bezpieczeństwa. Szczegółowy opis badania dostępny jest w analizie klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę.

Dane z nieopublikowanych badań uwzględnione w materiałach Wnioskodawcy zawarte zostały również w raporcie oceny EMA procedura nr: EMEA/H/C/002556/0000, maj 2013 r. (EMA 2013), w związku z czym w niniejszej analizie weryfikacyjnej uznano je za wystarczająco wiarygodne.



Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finans.; Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

ID badania, źródło finans.; Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz szczegółowo omówiono elementy ich metodyki.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

¹ Celem badań typu non-inferiority jest wykazanie, że oceniana technologia nie jest gorsza niż komparator w tym sensie, że jej efekty nie różnią się od efektów komparatora o więcej niż z góry założona wartość (wyznaczająca granice przedziału wokół wykazanej wcześniej efektywności komparatora); wartość ta zwana jest „non-inferiority margin” i oznaczana symbolem δ lub Δ (Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London, 27 July 2005, Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf 9.01.2014)

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

We włączonych do przeglądu Wnioskodawcy badaniach (Study XM22-02, Study XM22-03) jako pierwszorzędowy punkt końcowy wskazano średni czas trwania ciężkiej neutropenii (ang. duration of severe neutropenia, DSN) w I cyklu chemioterapii. W ocenianych badaniach ciężka neutropenia (tj. neutropenia 4. stopnia według CTC AE) definiowana jest jako zmniejszenie całkowitej liczby neutrofilii do poziomu $ANC < 0,5 \times 10^9/l$.

[Redacted text block]

Wyniki istotne statystycznie oznaczono **pogrubioną** czcionką.

Czas trwania ciężkiej neutropenii w I cyklu chemioterapii:

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe tabele.

[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]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

[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 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]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

[Redacted content]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Study XM22-03 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa tj. zgony, hospitalizacje z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji, antybiotykoterapia z powodu gorączki neutropenicznej, poważne działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Powyższa populacja jest zbieżna z populacją ITT, ponieważ wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione działania niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.

Zgony

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. Nie odnotowano zgonów w grupie PEGF. Różnica nie jest istotna statystycznie

Hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji

Jeden pacjent (1%) z grupy ocenianej interwencji oraz dwóch chorych (2%) z grupy kontrolnej zostało poddanych hospitalizacji z powodu wystąpienia gorączki neutropenicznej lub infekcji. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani podczas I cyklu chemioterapii (pacjenci z grupy PEGF byli hospitalizowani przez odpowiednio 6 oraz 5 dni, natomiast pacjent z grupy LIPEGF przez jeden dzień). Analiza została przeprowadzona na populacji ITT. Różnica nie jest istotna statystycznie.

Antybiotykoterapia z powodu gorączki neutropenicznej

Jeden pacjent (1%) z grupy ocenianej interwencji oraz dwóch chorych (3%) z grupy kontrolnej otrzymało terapię antybiotykami z powodu wystąpienia gorączki neutropenicznej. Różnica nie jest istotna statystycznie.

Działania niepożądane ogółem

W badaniu Study XM22-03 u 98% pacjentów w grupie LIPEGF oraz 99% w grupie PEGF odnotowano występowanie działań niepożądanych. Brak różnicy istotnej statystycznie.

Działania niepożądane związane z leczeniem (TEADR)

U 26 (25,7%) pacjentów w grupie PEGF oraz u 28 (27,7%) w grupie LIPEGF odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem. W ocenie niniejszego punktu końcowego zachowana została analiza ITT. Nie odnotowano różnic i.s.

Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych (TEAE, TEADR)

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

W okresie 12-tygodniowego okresu obserwacji 3 pacjentów z grupy LIPEGF oraz 2 pacjentów z grupy PEGF (w tym 1 z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEADR)). Nie odnotowano znamienności statystycznej.

Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych: TEAE lub TEADR; LIPEGF vs PEGF(Study XM22-03).

Punkt końcowy	Badanie	I	N	n (%)
Rezygnacje z powodu TEAE	Study XM22-03	LIPEGF	101	3 (3,0)
		PEGF	101	2 (2,0)
Rezygnacje z powodu TEADR	Study XM22-03	LIPEGF	101	0 (0)
		PEGF	101	1 (1,0)

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia

TEADR = TEAE związane z zastosowanym leczeniem

Poważne działania niepożądane

Podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 7 przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie PEGF (w tym jeden związany z leczeniem (TEADR)) oraz 3 w grupie LIPEGF (w jeden związany z leczeniem (TEADR)). Różnice nie wykazały istotności statystycznej.

Ciężkie działania niepożądane

Podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 35 przypadków (34,7 %) wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie PEGF (w tym dwa związane z leczeniem (TEADR)) oraz 26 w grupie LIPEGF (w jeden związany z leczeniem (TEADR)). Różnice nie wykazały istotności statystycznej.

Poszczególne działania niepożądane

W obu porównywanych grupach często odnotowywano różnego typu bóle związane z układem mięśniowo-szkieletowym tj.: bóle kostne, ból mięśni, bóle stawów czy objawy związane z bólem kości. Nasilenie pojawiających się ww.działań niepożądanych określono jednak jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaną interwencją był ból kostny. Jego występowanie odnotowano u 17 pacjentów w grupie PEGF (16,8%) oraz u 24 w grupie LIPEGF (23,8%). Różnice nie były istotne statystycznie.

Działania niepożądane wg ChPL

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 ($\geq 1/1000$ 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.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Na stronie FDA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania lipegfilgrastymu we wnioskowanym wskazaniu.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) European Medicines Agency zamieszczono informację z dn. 30 maja 2013 r. na temat pozytywnej opinii w sprawie dopuszczenia produktu leczniczego Lonquex do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu rejestracyjnym.

Zidentyfikowane na stronie EMA dane dot. bezpieczeństwa wskazują, że do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, niedokrwistość, hipokaliemia, ból głowy, reakcje skórne oraz ból w klatce piersiowej.

Europejska Agencja Leków stwierdza, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania lipegfilgrastymu jest pozytywny. Powyższa informacja jest zbieżna z danymi zawartymi w ChPL. (EMA summary, EMA Longuex)



3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena, czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje „nie gorszą” (non-inferiority) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania (Study XM22-02, Study XM22-03, Study XM22-04) porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (Study XM22-02, Study XM22-03) oraz placebo (Study XM22-04), dostępne podczas tworzenia AKL wnioskodawcy jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Po udostępnieniu materiałów i przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu wnioskodawcy zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów ww. badań do analizy głównej. Manuskrypt do badania Study XM22-03 został opublikowany w czasie końcowych prac nad raportem Wnioskodawcy. Badanie Study XM22-04 (porównujące lipegfilgrastym z placebo) wnioskodawca przedstawił w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, traktując jako dowód z zakresu analizy bezpieczeństwa.

Dane z nieopublikowanych badań uwzględnione w materiałach wnioskodawcy zawarte zostały również w raporcie oceny EMA procedura nr: EMEA/H/C/002556/0000, maj 2013 r.



Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Bezpieczeństwo

W badaniu Study XM22-03 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, liczby zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, hospitalizacji, antybiotykoterapii z powodu gorączki neutropenicznej z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji

Zidentyfikowane na stronie EMA dane dot. bezpieczeństwa wskazują, że do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, niedokrwistość, hipokaliemia, ból głowy, reakcje skórne oraz ból w klatce piersiowej.

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

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

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.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lipegfilgrastymu. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,
- Embase,

oraz medyczny serwis internetowy CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz oceniających opłacalność stosowania lipegfilgrastymu w rozpatrywanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności lipegfilgrastymu (produkt leczniczy Lonquex, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych.

Populacje docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lonquex

Ocenianą interwencją stanowi lek Lonquex (lipegfilgrastym, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Lek Lonquex należy do grupy długo działających G-CSF.

Obecnie na Wykazie refundowanych leków, są następujące substancje czynne G-CSF: filgrastim, krótko działający G-CSF, w postaci leków: Neupogen, Nivestim, Tevagrastim, Zarzio; lenograstym, krótko działający G-CSF, w postaci leku Granocyte; pegfilgrastim, długo działający G-CSF, w postaci leku Neulasta.

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Technika analityczna

[Redacted text]

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

[Redacted text]

Dyskontowanie

W analizie nie przeprowadzono dyskontowania w związku z przyjęciem horyzontu czasowego krótszego niż rok kalendarzowy.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty (kategoria kosztów: koszty medyczne bezpośrednie):

[Redacted text]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

[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 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 text block]

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

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

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

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

Analiza została dostarczona jako kalkulator wykonany w arkuszu MS Excel.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Do analizy włączono jedno badanie kliniczne, w którym populacja stanowi zawężenie populacji wnioskowanej
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjent)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Nie dotyczy	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Testowano poprawność wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej i analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, kategoria dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę”

[Redacted]

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

[Redacted]

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

4.5.2. Wyniki analizy podstawowej i analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, kategoria dostępności refundacyjnej „lek stosowany w ramach chemioterapii”

[Redacted]

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

[Redacted]

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

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z tym, że Analitycy AOTM nie zidentyfikowali błędów w analizie przez wnioskodawcy odstąpiono od wykonania obliczeń własnych Agencji.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności lipegfilgrastymu (produkt leczniczy Lonquex, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych.

Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF. Ocenianą interwencją stanowi lek Lonquex (lipegfilgrastym, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Lek Lonquex należy do grupy długo działających G-CSF. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lonquex

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Na drodze przeszukiwania baz danych odnaleziono jeden abstrakt dotyczący wpływu na budżet lipegfilgrastymu w porównaniu z pegfilgrastymem u pacjentów z neutropenią związaną z zastosowaną chemioterapią na przykładzie Wielkiej Brytanii. Opublikowane dane należy traktować z ostrożnością, gdyż 50% autorów stanowili pracownicy producenta (Teva Pharmaceuticals). Populacja została oszacowana na podstawie epidemiologii nowotworów w Szkocji oraz danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych lekami z grupy G-CSF. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniono jako parametry nieróżniące terapii. Wypieranie pegfilgrastymu przez lipegfilgrastym związane było z oszczędnościami rzędu 2 814 GBP w pierwszym roku refundacji do 16 883 GBP w 5 roku refundacji (Montouchet 2013).

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Lonquex (długo działający czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF, ang. Granulocyte Colony Stimulating Factor) zawierającego lipegfilgrastym, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej lub w celu ich zapobiegania.

Liczebność populacji docelowej obliczono z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lonquex przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ),
- z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Lonquex, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym chemioterapią cytotoksyczną, przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018),

Kluczowe założenia

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0 nie ulega zmianie w horyzoncie analizy;
- scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0;
 - grupa limitowa 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych,
 - grupa limitowa 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

W scenariuszu nowym u części pacjentów otrzymujących lek Neulasta (pegfilgristim) podany zostaje lek Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu rejestracyjnym – „skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)”.

Koszty**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Nie zidentyfikowano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	5-letni horyzont
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[Redacted]	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[Redacted]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[Redacted]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[Redacted]	[Redacted]

5.3.2. Leki dostępne w aptece na receptę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek			Płeć	Data	Leczenie
		Wiek	Wiek	Wiek			
Wniosek							

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek			Płeć	Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia			
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek			Płeć	Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych



5.3.3. Leki stosowane w chemioterapii



Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek			Płeć	Data	Zmiana
		Wiek	Wiek	Wiek			
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]							
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Lp	Nazwa	Wzrost			Ciężar ciała	Ciepłota ciała	Ciężar ciała
		Wzrost	Wzrost	Wzrost			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z tym, że Analitycy AOTM nie zidentyfikowali błędów w analizie przez wnioskodawcy, odstąpiono od wykonania obliczeń własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu leczniczego Lonquex (długo działający czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF) zawierającego lipegfilgrastym, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Liczebność populacji docelowej obliczono z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).

[Redacted text block]

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Lonquex, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym chemioterapią cytotoksyczną, przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018).

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0 nie ulega zmianie w horyzoncie analizy oraz scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0: grupa limitowa 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych i grupa

limitowa 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

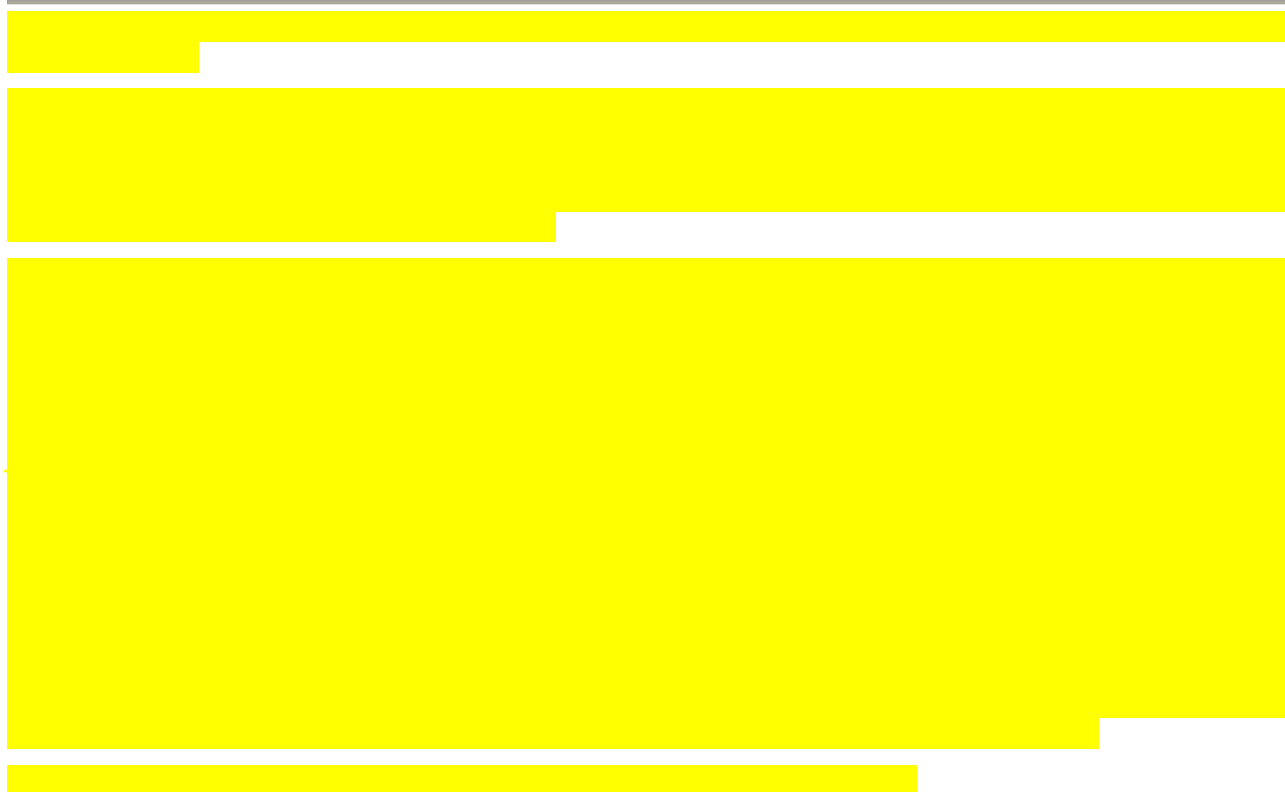
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

W związku z tym, że Lonquex (lipegfilgrastym) został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej niedawno, tj. 25 lipca 2013 roku nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania przedmiotowej technologii medycznej.

W związku z powyższym zestawiono rekomendacje dotyczące stosowania całej grupy leków, tj. czynników wzrostu granulocytów.

Tabela 42. Rekomendacje kliniczne

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)</i> Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych pacjentów Przegląd systematyczny</p>	<p>Preparaty G-CSF zmniejszają ryzyko i czas trwania GN, ale ich koszt uniemożliwia ich rutynowe stosowanie u wszystkich pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ich zastosowanie u właściwie dobranych pacjentów może zwiększać efektywność kosztową. Jeśli ryzyko GN, oszacowane z uwzględnieniem typu nowotworu, rodzaju chemioterapii (standardowa, wysokiej dawki, intensywnej dawki), czynników związanych z pacjentem oraz celu terapii (lecnicza vs. paliatywna) przekracza 20%, u dorosłych pacjentów z guzami litymi i nowotworami pochodzenia pozaszpikowego w pierwszym cyklu chemioterapii rekomenduje się profilaktyczne zastosowanie CSF. Przy ryzyku 10-20%, wynikającym głównie z rodzaju chemoterapii należy zastosować inny schemat lub zmniejszyć dawkę. Przy ryzyku < 10% nie rekomenduje się zastosowania G-CSF. Profilaktykę wtórną stosuje się w przypadku odnotowania we wcześniejszym cyklu epizodu GN lub neutropenii wymagającej zmniejszenia dawki. Jeżeli we wcześniejszym cyklu odnotowano wystąpienie GN, a pacjent stosował profilaktycznie filgrastym lub sargramostym zaleca się dalsze stosowania G-CSF. Natomiast, jeżeli pacjent otrzymywał profilaktykę pegfilgrastymem nie zaleca się dalszego stosowania G-CSF. Panel NCCN zaleca stosowanie w terapii GN filgrastymu oraz sargramostymu (pegfilgrastym niezalecany) jedynie w obecności czynników ryzyka komplikacji związanych z infekcjami (sepsa, wiek \geq 65 lat, ANC < 100μL, przewidywana neutropenia >10 dni, zapalenie płuc lub inne udokumentowane infekcje, inwazyjna infekcja grzybicza, hospitalizacja, wcześniejszy epizod GN).</p>
<p><i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i></p>	<p>G-CSF (m.in. filgrastym, pegfilgrastym) w pierwotnej profilaktyce są zalecane u pacjentów z ryzykiem GN > 20%, w chemioterapii gęstej dawki (jeśli efektywność tego schematu poparta jest dowodami, np. w NHL,</p>

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
<p>2006, ASCO 2012)</p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych pacjentów</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>raku sutka) oraz u pacjentów w wieku > 65 lat, stosujących chemioterapię leczniczą. Profilaktykę wtórną zaleca się, gdy zmniejszenie dawki chemioterapii może wpłynąć na wynik leczenia. Postępowaniem standardowym jest zmniejszenie dawki lub opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii. G-CSF nie stosuje się w leczeniu neutropenii bez gorączki, zastosowanie w GN jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem komplikacji związanych z infekcjami, np. spodziewanym czasem trwania neutropenii > 10 dni oraz jej dużym nasileniem (< 0,1x10⁹/L), sepsą, zapaleniem płuc niekontrolowaną chorobą podstawową.</p> <p>ASCO 2012: profilaktyka przeciwbakteryjna i przeciwgrzybiczna jest tylko zalecana u pacjentów z liczbą neutrofilii < 100 µL przez > 7 dni, chyba że obecne są inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań i zgonu. Hospitalizacja jest standardem w leczeniu epizodów gorączki neutropenicznej; wybrani pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie. Pacjenci z GN powinni otrzymać empiryczną terapię przeciwbakteryjną oraz być monitorowani przez co najmniej 4 godziny celem określenia czy leczenie ma odbywać się w sposób ambulatoryjny czy szpitalny. Zalecane leki w terapii empirycznej to doustne fluorochinolony + amoksylicyna/kwas klawulanowy (lub + klindamycyna, w przypadku uczulenia na penicylinę) chyba, że profilaktyka fluorochinolonom była stosowana przed wystąpieniem GN.</p>
<p>Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS 2012)</p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych pacjentów</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>Profilaktyka pierwotna: w chemioterapii z intencją wyleczenia podstawowa profilaktyka z zastosowaniem leków z grupy G-CSF jest zalecana tylko w dwóch grupach pacjentów:</p> <p>c. u pacjentów otrzymujących chemioterapię mielotoksyczną z intencją wyleczenia i która ma udokumentowaną częstość występowania neutropenii z gorączką (FN) z > 20 %</p> <p>d. U pacjentów otrzymujących chemioterapię mielotoksyczną z intencją wyleczenia i która ma udokumentowane częstość występowania FN 10 - 20 % oraz jeden lub więcej z następujących wstępnie odprowadzające czynników ryzyka pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Istniejące neutropenia z powodu choroby szpiku kostnego infiltracji lub o innej etiologii - Wiek > 65 lat - Zaawansowane stadium choroby - Ogólnie słaby stan zdrowia - poprzednie epizody neutropenii z gorączką podczas wcześniej chemioterapii z podobnego lub niższego natężenia dawkowania - Zły stan odżywienia - Aktywne infekcje lub zwiększone ryzyko infekcji (np. obecność otwartej rany) - Ciężkie schorzenia współistniejące <p>Jeśli wystąpi neutropenia przy użyciu pierwotnej profilaktyki należy rozważyć zmianę dawki lub interwencji leczenia.</p> <p>Profilaktyka wtórna : profilaktyczne stosowanie w kolejnych cyklach chemioterapii w przypadku istnienia wcześniejszych epizodów ciężkiej neutropenii lub gorączki neutropenicznej w chemioterapii gdzie zmniejszenie dawki lub opóźnienia zagrażałoby skuteczności leczenia.</p>
<p>Polska Unia Onkologii (PUO 2011)</p> <p>Wytyczne postępowania w neutropenii powstałej na skutek stosowanej chemioterapii</p> <p>Przegląd literatury</p>	<p>Zdecydowanie nie jest zalecane rutynowe stosowanie G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 13 badań z randomizacją, w których porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w zestawieniu z placebo, w grupie około 1500 chorych, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn oraz stwierdzono niewielkie (graniczne statystycznie) zmniejszenie umieralności związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych). Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie występuje odpowiedź na antybiotykoterapię; - występuje ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub powikłania (posocznica, wstrząs septyczny); - stwierdza się GN mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu; - współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek > 65 lat, neutropenia < 100/µl lub trwająca > 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN). <p>Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnosić korzyści z przetaczania granulocytów</p>
<p>Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN 2009, GMCCN 2011)</p> <p>Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF oraz pegfilgrastimu (Neulasta)</p> <p>Nie sprecyzowano</p>	<p>Przy pierwszym wystąpieniu wskazań do zastosowania G-CSF, rekomenduje się codzienne podanie przez 5 dni. Przy braku skuteczności w kolejnych cyklach podaje się pegfilgrastym. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów, u których wcześniejsza chemioterapia wymagała przedłużonego podawania G-CSF (> 7 dni) lub u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca/chłoniaka, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, gdy G-CSF podawany codziennie ma znaczne działania uboczne (przykładowo nietolerowalny ból kości).</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rekomendacja GMCCN 2011 odwołuje się do wytycznych BSH, które określają próg wysokiego ryzyka GN na poziomie ≥ 40% jako kryterium decyzyjne profilaktycznego zastosowania G-CSF oraz wytycznych ASCO i EORTC, według których do profilaktyki G-CSF kwalifikują się pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia GN > 20%. GMCCN 2011 rekomenduje zastosowanie G-CSF (krótko działających lub pegfilgrastymu) przy ryzyku powyżej 20%. W grupie pośredniego ryzyka (10-20%) profilaktyka G-CSF niezalecana chyba, że wystąpią dodatkowe czynniki ryzyka (zaleca się wtedy codzienne podawanie preparatu Zarzio przez 7 dni; dzienna dawka ustalona na podstawie masy ciała; rozważenie pegfilgrastymu jedynie w sytuacji, gdy codzienne podawanie G-CSF jest trudne lub niepraktyczne z przyczyny psychospołecznych. W grypie małego ryzyka (poniżej 10%) nie zalecano profilaktycznego stosowania G-CSF.</p>

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
	<p>Profilaktyka wtórna: rekomenduje się zastosowanie preparatu Zarzio. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca/chłoniaka/raka piersi, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, również w leczeniu niektórych mięsaków (szczególnie u osób młodych), gdzie planowanie intensywne programy leczenia.</p> <p>Czynniki wzrostu G-CSF nie powinny być stosowane: u chorych z neutropenią bez gorączki neutropenicznej; u chorych z neutropenią i gorączką bez powikłań zagrażających życiu.</p>
<p>Sussex Cancer Network Chemotherapy Guidelines (SCNG 2011; Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych poddawanych chemioterapii; Przegląd systematyczny</p>	<p>Zaleca się stosowanie leków z grupy G-CSF, w celu zapobiegania występowania neutropenii z gorączką u pacjentów, którzy są w grupie wysokiego ryzyka ze względu na: wiek, historię choroby, cechy choroby i mielotoksyczność chemioterapii.</p> <p>Jeśli chemioterapia jest związana z częstością występowania neutropenii z gorączką o $\geq 20\%$, profilaktykę G-CSF należy rozważyć u chorych w pierwszym i wszystkich kolejnych cyklach chemioterapii.</p>
<p>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 2006, EORTC 2010)</p>	<p>Grupa preparatów G-CSF (filgrastym, lenograstym lub pegfilgrastym) jest rekomendowana jako preparaty o udowodnionej skuteczności w profilaktyce GN i jej powikłań. W zależności od ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej chorzy powinni otrzymywać G-CSF. Przy ryzyku powyżej 20% rekomendowano profilaktykę G-CSF. W grupie pośredniego ryzyka (10-20%) analizowano dodatkowe czynniki ryzyka, do których zaliczono: wiek > 65 lat, zły stan ogólny, upośledzenie odporności, zaawansowaną chorobę nowotworową, współistnienie otwartych ran lub czynnej infekcji, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, choroby układu krążenia, cukrzycę i neutropenię w wywiadzie. W przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka zalecano profilaktykę. W grypie małego ryzyka lub pośredniego bez dodatkowych czynników ryzyka nie zalecano profilaktycznego stosowania G-CSF.</p> <p>Obecnie EORTC 2010 rekomenduje się ocenę ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej przed każdym cyklem chemioterapii. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej w poprzednim cyklu wskazane jest podanie G-CSF przy kolejnym cyklu chemioterapii. Rekomenduje się profilaktykę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej > 20% oraz w grupie pośredniego z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Dodatkowe czynniki ryzyka określono jednak nadając im klasyfikację mówiącą o jakości dowodu naukowego. Najwyższy I pochodzi z randomizowanych badań i potwierdzony był w metaanalizach. Dane kliniczne wykazują podobną skuteczność filgrastymu, lenograstymu i pegfilgrastymu w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Określenie leku autorzy rekomendacji pozostawiają do wyboru lekarzowi prowadzącemu nie wykazując istotnych różnic w skuteczności stosowania uwzględniając leki bionastępcze, które zostały dopuszczone do używania w Europie oraz filgrastym w formie pegylowanej.</p>
<p>East Midlands G-CSF Guideline (EMG 2009) Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF Przegląd systematyczny</p>	<p>Leki z grupy G-CSF są uważane za podstawę profilaktyki u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej, np.: osoby w podeszłym wieku (> 65 lat); z historią poprzedniej intensywnej chemioterapii lub radioterapii; istniejącą neutropenią lub zajęciem szpiku kostnego guzem; z chorobami współistniejącymi potencjalnie zwiększającymi ryzyko infekcji; NHL związany z AIDS, ogólnie słabym stanem zdrowia</p> <p>Leki z grupy G-CSF są rekomendowane w leczeniu pacjentów u których wystąpiła gorączka neutropeniczna w poprzednich cyklach chemioterapii.</p>
<p>North Wales Cancer Network (NWCN 2007); Wytyczne stosowania leków z grupy G-CSF u dorosłych z guzami litymi; Nie sprecyzowano</p>	<p>Terapię lekami z grupy G-CSF należy rozważyć u pacjentów ze słabymi czynnikami prognostycznymi, np.: zapalenie płuc; dysfunkcji wielonarządowa, niedociśnienie, inwazyjne zakażenia grzybicze, neutropenia ANC <0,1 x 10⁹/l), wiek > 65 lub te z powodu leczenia limfopenii.</p>

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych lipegfilgrastymu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: lipegfilgrastim, Lonquex.

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2014. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.

Podczas przeszukiwania innych źródeł informacji (SMC) ustalono, iż w Niemczech wydano decyzję refundacyjną dotyczącą lipegfilgrastymu. Niestety nie udało się odnaleźć odpowiednich dokumentów.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leków z grupy G-CSF w przedmiotowym wskazaniu - podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka
	USA	ASCO 2006, ASCO 2012		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka
	Wielka Brytania	ASWCS 2012		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, lub u których stosuje się chemioterapię mielotoksyczną o udokumentowanej częstości występowania GN powyżej 20%
	Polska	PUO 2011		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka
	Wielka Brytania	GMCCN 2009, GMCCN 2011	+			Zgodnie z rejestracją
	Wielka Brytania	SCNG 2011		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka
	Europa	EORTC 2006, EORTC 2010		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka
	Wielka Brytania	EMG 2009		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka
	Wielka Brytania	NWCN 2007		+		U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Cena zbytu	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	Nie dotyczy	3 873,59 PLN	Nie dotyczy
Finlandia	nie	Nie dotyczy	5 508,88 PLN	Nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	5 518,25 PLN	nie
Portugalia	nie	Nie dotyczy	5 135,97 PLN	Nie dotyczy

Lonquex jest aktualnie dostępny w 4 krajach Europy (Austria, Finlandia, Niemcy i Portugalia) w jednym z nich, Niemczech, refundowany jest w 100% bez instrumentów podziału ryzyka we wskazaniu zgodnym z ChPL.

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania lipegfilgrastymu w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczowski, Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Lipegfilgrastym powinien być finansowany, podobnie jak inne tego typu leki, tym bardziej, że będzie tańszy wobec konkurencji. Osobiście nie miałem doświadczenia ze stosowaniem tego leku
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz, Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Z uwagi na następstwa jakie grożą chorym z nowotworem złośliwym w trakcie ich leczenia za pomocą chemioterapii cytotoksycznej - neutropenia, gorączka neutropeniczna, co oprócz bezpośredniego zagrożenia życia, uniemożliwia utrzymanie prawidłowego dawkowania terapii i utrzymania prawidłowego rytmu leczenia, a to z kolei może zaprzepaścić szansę na wyleczenie chorych leczonych radykalnie. Istnieje konieczność stosowania w tych przypadkach substancji regulujących wytwarzanie i uwalnianie neutrofilii w szpiku kostnym. W/w preparat stymuluje nie tylko linie neutrofilii ale również inne krwiotwórcze komórki macierzyste G-CSF co w konsekwencji zwiększa również aktywność przeciwbakteryjną neutrofilii.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 8 listopada 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 7 listopada 2013 r., znak: MZ-PLR-460-19924-1/MP/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Lonquex (lipegfilgrastimum) 6 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909991072469 na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$. Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków. Neutropenię dzieli się na: łagodną (liczba granulocytów $1000-1500/\mu\text{l}$) umiarkowaną (liczba granulocytów $500-1000/\mu\text{l}$) i ciężką (liczba granulocytów $<500/\mu\text{l}$).

Opis wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lonquex (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii; kod ATC: L03AA14) zawiera substancję czynną lipegfilgrastym będący kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksyopolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetylneuraminowego i N-acetylogalaktozaminy. Ludzki czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) jest glikoproteina regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilii czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Lipegfilgrastym jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.

Alternatywne technologie medyczne

W populacji chorych z neutropenią u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na 3 potencjalne opcje terapeutyczne: pegfilgrastym, filgrastym oraz lenograstym, należące do grupy czynników stymulujących wzrost granulocytów (G-CSF). Niemniej jednak, ze względu na mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji wskazano pegfilgrastym. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena, czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje „nie gorszą” (non-inferiority) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania (Study XM22-02, Study XM22-03, Study XM22-04) porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (Study XM22-02, Study XM22-03) oraz placebo (Study XM22-04), dostępne podczas tworzenia AKL wnioskodawcy jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Po udostępnieniu materiałów i przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu wnioskodawcy zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów ww. badań do analizy głównej. Manuskrypt do badania Study XM22-03 został opublikowany w czasie końcowych prac nad raportem Wnioskodawcy (Bondarenko 2013).

Badanie Study XM22-04 (porównujące lipegfilgrastym z placebo) wnioskodawca przedstawił w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, traktując jako dowód z zakresu analizy bezpieczeństwa.

Dane z nieopublikowanych badań uwzględnione w materiałach wnioskodawcy zawarte zostały również w raporcie oceny EMA procedura nr: EMEA/H/C/002556/0000, maj 2013 r.

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych



Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Study XM22-03 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, liczby zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, hospitalizacji, antybiotykoterapii z powodu gorączki neutropenicznej z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

zaliczono: łysienie, nudności, astenię oraz neutropenię. Wyniki wskazują, iż lipegfilgrastym charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak pegfilgrasym.

Zidentyfikowane na stronie EMA dane dot. bezpieczeństwa wskazują, że do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, niedokrwistość, hipokaliemia, ból głowy, reakcje skórne oraz ból w klatce piersiowej.

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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności lipegfilgrastymu (produkt leczniczy Lonquex, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych.

Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF. Ocenianą interwencją stanowi lek Lonquex (lipegfilgrastym, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Lek Lonquex należy do grupy długo działających G-CSF. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lonquex

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu leczniczego Lonquex (długo działający czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF) zawierającego lipegfilgrastym, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).


Liczebność populacji docelowej obliczono z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Lonquex, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym chemioterapią cytotoksyczną, przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018).

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0 nie ulega zmianie w horyzoncie analizy oraz scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0: grupa limitowa 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych i grupa limitowa 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

12. Źródła

Piśmiennictwo

- ASCO 2006** Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187-205. Epub 2006 May 8.
- ASCO 2012** Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794-810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661. Epub 2013 Jan 14.
- ASWCS 2012** James Carr, Guideline for the Use of Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) in Adult Patients, February 2012, Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services
- EMA 2005** Comitte for Medicinal Products for Human Use, Guideline on the choice of the non-inferiority margin, Londyn, lipiec 2005 r.
- EMA 2005** Comitte for Medicinal Products for Human Use, Guideline on the choice of the non-inferiority margin, Londyn, lipiec 2005 r.
- EMA 2013** Assessment report Lonquex International non-proprietary name: lipegfilgrastim; Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000 30 May 2013 EMA/371234/2013; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf [dostęp 9.01.2014]
- EMA Longuex** 30 May 2013; EMA/CHMP/274489/2013; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Summary of opinion (initial authorisation); Lonquex lipegfilgrastim http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002556/WC500148383.pdf [dostęp 9.01.2014]
- EMA summary** 30 May 2013; EMA/CHMP/274489/2013; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Summary of opinion1 (initial authorisation); Lonquex lipegfilgrastim http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002556/WC500143789.pdf [dostęp 9.01.2014]
- EMG 2009** C. Ward, East Midlands G-CSF Guideline, Document Code: EMCN-DC-0056-09, listopad 2009
- EORTC 2006** Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2433-53.
- EORTC 2011** Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 8-32.
- GMCCN 2009** Anne O'Brien, Helen Flint, Sue Stent. Guidance on the use of Colony Stimulating Factor (G-CSF) in adult patients with solid tumours. GMCCN Chemotherapy CCG – 29.01.09 (Review date: November 2010)
- GMCCN 2012** Robert Hallworth. Guidelines for the use of G-CSF & Pegfilgrastim (Neulasta) Approved : GMCCN Chemotherapy CCG – September 2011 (Review date: November 2013)
- Hematologia 2008** Dmoszyńska A, Robak T. (red.), Podstawy hematologii, Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2008
- Krzakowski 2013** Praca zbiorowa pod redakcją Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Tom 1. Via Medica Wydawnictwo Gdańsk 2013, wyd.1. ISBN 978-83-7599-344-8
- MAT Q1 2012** IMS. Oncology Analyzer, UK, MAT Q1 2012. Dane udostępnione wraz z modelem korporacyjnym.
- Montouchet 2013** C. Montouchet, L. Ruff, A. Cerchiar, A. Plich; Budget Impact of Lipegfilgrastim for the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia; Value in Health November 2013(Vol. 16, Issue 7,Page A401
- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloid Growth Factors. Version 1.2013. NCCN.org
- NWCN 2007** North Wales Cancer Network; Guidelines for the use of colony stimulating factor (G-CSF) in adult patients with solid tumours, Agreed by Haematology MDT: 27.09.07
- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- SCNG 2011** Sussex Cancer Network Chemotherapy Guidelines Guidelines for the Use of G-CSF in Adults Undergoing Chemotherapy Agreed by the SCN Chemotherapy Group: June 2011
- Study XM22-02** 

Study XM22-03**Bondarenko 2013****Study XM22-04****Szczeklik 2011**

Szczeklik A red., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011

13. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex) 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) [redacted], Kraków 2013.
- Zal. 2. Analiza efektywności klinicznej dla lipegfilgrastymu (Lonquex) 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], Kraków 2013
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym) 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: grudzień 2013 r.) [redacted] Kraków 2013.
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia stosowania produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym) 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: grudzień 2013 r.), [redacted], Kraków 2013.
- Zal. 5. Kalkulator analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet wnioskodawcy.