



Rekomendacja nr 11/2014

z dnia 20 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lonquex, (lipegfilgrastimum), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg, 1 ampułko-strzykawka 0,6 ml, z urządzeniem zabezpieczającym 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)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lonquex, (lipegfilgrastimum), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg, 1 ampułko-strzykawka 0,6 ml, z urządzeniem zabezpieczającym 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), jako leku dostępnego w aptece na receptę.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne 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), jako leku dostępnego w aptece na receptę, ponieważ podawanie tego leku pacjentom niehospitalizowanym obarczone jest nieuzasadnionym ryzykiem.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lonquex, (Lipegfilgrastimum), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg, 1 ampułko-strzykawka 0,6 ml, z urządzeniem zabezpieczającym określa wnioskowane wskazanie, jako: 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).

Wnioskodawca występuje o kategorię dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń – odpłatność ryczałtowa w ramach istniejącej grupy limitowej 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,

Proponowana cena zbytu netto wynosi



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 wnioskowanego świadczenia

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]).

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 metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetyleneuraminowego i N-acetylogalaktozaminy. Ludzki czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów 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.

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).

Alternatywna technologia medyczna

W populacji chorych z neutropenią u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych w analizie efektywności klinicznej 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 porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (dwa) oraz placebo (jedno badanie), dostępne podczas tworzenia analizy klinicznej 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 jednego z porównań z pegfilgrastymem został opublikowany w czasie końcowych prac nad raportem wnioskodawcy (Bondarenko 2013).

Badanie 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu opublikowanym, jako Bondarenko 2013, 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 zaliczono: łysienie, nudności, astenię oraz neutropenię. Wyniki wskazują, iż lipegfilgrastym charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy 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]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKCYJNE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

W przypadku ocenianej technologii spełniony jest art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż analiza kliniczna nie zawiera badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (pegfilgrastym) i wnioskowaną cenę leku skalkulowano w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKCYJNE].

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). [REDAKCYJNE]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) dla lat 2014-2018 oszacowano na [REDAKCYJNE] pacjentów w kategorii: [REDAKCYJNE].

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).

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grupy limitowej 133.0 nie ulega zmianie

w horyzoncie analizy oraz scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grupy limitowej 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.



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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.

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych, wszystkie rekomendacje były pozytywne i rekomendowały stosowanie leków z grupy G-CSF u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia neutropenii.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.11.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-19924-1/MP/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Lonquex, (Lipegfilgrastimum), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg, 1 ampułkostrzykawka 0,6 ml, z urządzeniem zabezpieczającym, kod EAN 590999102469, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie oceny 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).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie oceny 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).
2. 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.