



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Filgrastim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Nr: AOTMiT-BOR-434-14/2015

Data ukończenia: listopad 2015

Wykaz wybranych skrótów

AA	Anemia aplastyczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALPS	autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna
AML	Ostra białaczka szpikowa
ATG	globulina antylimfocytarna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CSF	Czynnik stymulujący wzrost kolonii
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
G-CSF	Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RRMS	Postać rzutowa stwardnienia rozsianego (ang. Relapse Remitting Multiple Sclerosis)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Technologia oceniana	8
3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	8
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.2. Problem zdrowotny	12
3.2.1. Anemia plastyczna	12
3.2.2. Gorączka neutropeniczna	13
3.2.3. Neutropenia wrodzona	14
3.2.4. Neutropenia nabyta	14
3.3. Technologie alternatywne	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
4. Analiza kliniczna	17
4.1. Metodologia analizy klinicznej	17
4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	19
4.1.1. Anemia aplastyczna	19
4.1.2. Gorączka neutropeniczna – w przypadkach innych niż określone w ChPL	22
4.1.3. Neutropenia nabyta i wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL	24
4.2. Bezpieczeństwo	24
4.3. Ograniczenia	26
5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
6. Kluczowe informacje i wnioski	32
7. Źródła	36
8. Załączniki	38

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-11-04

PLA.4600.437.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Nazwa leku	Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny przez AOTMiT
Neupogen	Filgrastimum	<ul style="list-style-type: none"> - gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL; - anemia aplastyczna; - neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL; - neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.
Tevagrastim		
Zarzio		
Nivestim		
Tevagrastim		
Accofil		
Grastofil		

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa leku	Subst. czynna	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Wielkość opakowania zewnętrznego	Kod EAN
Neupogen	Filgrastimum	roztwór do wstrzykiwań	300	µg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990312214
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909990739387
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j.m./0,8 ml	1 amp.-strz.	5909990739448
Neupogen		roztwór do wstrzykiwań	600	µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830510
Neupogen		roztwór do wstrzykiwań	960	µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830619
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687763
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687800
Nivestim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990904808
Nivestim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990904778
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	5909990687787

Zarzio	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strzyk.a 0,5 ml	5909990687848
Nivestim	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	12	mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990904747
Tevagrastim	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909990739394
Tevagrastim	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j.m./0,5 ml	10 amp.-strz.	5909990739400
Tevagrastim	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz.	5909990739455
Tevagrastim	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j.m./0,8 ml	10 amp.-strz.	5909990739462
Accofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713846
Accofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5055565713860
Accofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713853
Accofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5055565713877
Neupogen	roztwór do wstrzykiwań	960	µg/ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830626
Neupogen	roztwór do wstrzykiwań	600	µg/ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830527
Grastofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102500
Grastofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909991102531
Grastofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102548
Grastofil	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909991102555

Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
filgrastim	Nivestim	PROMED S.A. – dystrybutor produktów firmy Hospira na terenie Polski
	Neupogen	Amgen Polska Sp. z o. o.
	Tevagrastim	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
	Zarzio	Sandoz Polska Sp. z o.o.
	Grastofil	Apotex Europe B.V.
	Accofil	Accord Healthcare Limited

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 04.11.2015, znak PLA.4600.437.2015.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 04.11.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancję czynną filgrastim w następujących wskazaniach:

- gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- anemia aplastyczna;
- neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581).

Dodatkowe informacje:

Filgrastim w ocenianych wskazaniach był już przedmiotem oceny Agencji - Raport skrócony w sprawie refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych „*Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego*”, Raport Nr: AOTM-BP-434-5/2013. Powyższe opracowanie stanowi niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Pismem z dnia 9.11.2015 r. (znak: AOTMiT-BOR-434-12/ES/2015) wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów refundacyjnych oraz liczebności populacji, raportowanych do NFZ w przypadku zastosowania leków opisanych zleceniem MZ. Do dnia przekazania raportu nie otrzymano odpowiedzi w niniejszej sprawie.

Wystąpiono także do ekspertów klinicznych, w tym konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii, z prośbą o wydanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Do momentu przekazania raportu nie otrzymano stanowisk eksperckich.

Szegółowe zestawienie produktów objętych zleceniami MZ przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1. Leki zawierające substancję czynną filgrastim, objęte zleceniem MZ (PLA.4600.437.2015.1.ISU)

Nazwa leku	Subst. czynna	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Kod EAN
Neupogen	Filgrastinum	roztwór do wstrzykiwań	300	µg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990312214
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909990739387
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j.m./0,8 ml	1 amp.-strz.	5909990739448
Neupogen		roztwór do wstrzykiwań	600	µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830510
Neupogen		roztwór do wstrzykiwań	960	µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830619
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687763
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687800
Nivestim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990904808
Nivestim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990904778
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	5909990687787
Zarzio		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	5909990687848
Nivestim		roztwór do wstrzykiwań	12	mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990904747

Nazwa leku	Subst. czynna	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Kod EAN
		lub infuzji				
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909990739394
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j.m./0,5 ml	10 amp.-strz.	5909990739400
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz.	5909990739455
Tevagrastim		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j.m./0,8 ml	10 amp.-strz.	5909990739462
Accofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713846
Accofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5055565713860
Accofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713853
Accofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5055565713877
Neupogen		roztwór do wstrzykiwań	960	µg/ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830626
Neupogen		roztwór do wstrzykiwań	600	µg/ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990830527
Grastofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102500
Grastofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	30	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909991102531
Grastofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102548
Grastofil		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	48	mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909991102555

3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy oceny zadności stosowania produktów leczniczych zawierających sunstancję czynną filgrastim, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- anemia aplastyczna;
- neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Filgrastim zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.
- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.
- Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).
- U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Leczenie przewlekłej neutropenii ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

3.1. Technologia oceniana

Filgrastim należy do grupy czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, ang. granulocyte colony stimulating factor).

Mechanizm działania G-CSF jest wspólny. W ustroju są produkowane i wydzielane przez monocyty, makrofagi, komórki śródbłonna i fibroblasty pod wpływem interleukiny 1, endotoksyn i czynnika martwicy nowotworów (TNF).

G-CSF stymuluje proliferację i różnicowanie ukierunkowanych komórek krwiotwórczych linii granulocytowej. Wywiera także działanie przeciwzapalne i immunoregulujące. Po kilku godzinach od podania G-CSF we krwi obwodowej wzrasta liczba neutrofilów oraz pojawiają się formy mniej zróżnicowane (nawet promielocyty i mieloblasty). Liczba leukocytów zaczyna spadać w ciągu 4-7 dni od zaprzestania podawania leku.

G-CSF skraca okres neutropenii po chemioterapii, co skutkuje krótszymi hospitalizacjami, mniejszą częstością udokumentowanych zakażeń i mniejszą liczbą dni leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Niemniej jednak nie udowodniono, aby G-CSF zmniejszał śmiertelność powodu zakażeń, poprawiał odpowiedź na antybiotyki lub wydłużał całkowite przeżycie u chorych poddanych chemioterapii.

W lecznictwie stosuje się ludzkie rekombinowane G-CSF (rhG-CSF): „naturalne” (filgrastim i lenograstim) i zmodyfikowany przez przyłączenie cząsteczki glikolu polietylenowego (pegylowany - pegfilgrastim).

Wskazania do stosowania G-CSF to: neutropenie wrodzone i nabyte, w tym profilaktyka i leczenie neutropenii po chemioterapii lub radioterapii, leczenie niedokrwistości aplastycznej, zespołów mielodysplastycznych, zwiększenie liczby komórek hematopoetycznych we krwi obwodowej przed ich pobraniem do przeszczepienia auto- lub alogenicznego (mobilizacja), stymulacja linii mielopoetycznej po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. [Szczeklik 2005]

Zastosowanie czynników wzrostu kolonii szpikowych może być podzielone na:

- profilaktykę pierwotną - do stosowania w pierwszym cyklu chemioterapii
- profilaktykę wtórną - dla pacjentów, którzy doświadczyli neutropenii jako powikłania po poprzednich cyklach chemioterapii
- zastosowanie lecznicze - dla pacjentów z gorączką lub gorączką neutropeniczną (FN). [Gurion 2010]

Większość pacjentów odpowiada na dawki G-CSF wynoszące $3.10 \mu\text{g/kg mc./dobę}$. Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki $5 \mu\text{g/kg mc./dobę}$. W przypadku braku adekwatnej reakcji dawka może być zwiększana maksymalnie do $120 \mu\text{g/kg mc./dobę}$. Pacjenci nieodpowiadający na dawkę $120 \mu\text{g/kg mc}$ są uznawani za opornych na G-CSF. [Jasińska 2011]

3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Substancja czynna: Filgrastim

Kod ATC: L 03 A A 02, Czynniki stymulujące tworzenie kolonii, filgrastim

Mechanizm działania: Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteina regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Zarzio zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim zwiększeniu liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów jest zależne od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni. Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje in vitro właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonna, które posiadają swoiste receptory dla G-CSF. W związku z tym wykazano, że G-CSF

indukuje funkcje komórek śródbłonka związane z angiogenezą. Ponadto wykazano, że G-CSF zwiększa migrację neutrofilów w śródbłonku naczyńniowym.

Zarejestrowane wskazania:

- Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.
- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.
- Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).
- U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.
- Leczenie przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

(ChPL Neupogen):

3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada dwukrotnie oceniała skuteczność filgrastimu w przedmiotowych wskazaniach, uznając za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto oceniano wnioskowane technologie w innych wskazaniach i programach lekowych. Opinie, stanowiska i rekomendacje dotyczące wnioskowanych produktów oraz technologii związanych merytorycznie z przeprowadzaną oceną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Opinie Rady Przyrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dotycząca ocenianych technologii oraz technologii merytorycznie związanych z przedmiotową sprawą.

Uchwała/Opinia/Stnowisko Rady Przejrzystości	Stanowisko / opinia / rekomendacja
Opinia Rady Przejrzystości nr 323/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; • anemia aplastyczna; • neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; • neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL. <p>Żadna z tych technologii nie powinna być sztywno ograniczana wiekowo, gdyż nie znajduje to uzasadnienia w praktyce klinicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Technologia będąca przedmiotem zlecenia ma udokumentowaną skuteczność we wskazaniach podanych we wniosku w stopniu stanowiącym podstawę wielu opinii polskich ekspertów i rekomendacji międzynarodowych dotyczących jej stosowania. Rada Przejrzystości dała temu wyraz również w „opinii nr 300/2013 z dnia 28 października 2013r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”, w części dotyczącej stosowania ocenianej technologii stwierdzając, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty zawierające rozpatrywany czynnik pobudzający rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu lub przeciwdziałaniu skutkom klinicznym neutropenii lub anemii aplastycznej</p>

	<p>niezależnie od etiopatogenezy tych objawów, z wyłączeniem stanów chorobowych wymienionych jako przeciwwskazania w ChPL. Dostępność wielu preparatów zawierających substancję czynną umożliwia ich indywidualne stosowanie i dawkowanie u chorych zależnie od różnic w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów stosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć może małej liczebnie grupy chorych. Substancje należące do grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) są wzajemnie dla siebie komparatorami zależnie od parametrów klinicznych. Nie są znane technologie alternatywne.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancje czynne:</p> <p>1) Filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS),</p> <p>2) Lenograstimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna;</p> <p>3) Pegfilgrastimum we wskazaniach: profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym.</p> <p>Uzasadnienie Przedmiotowe technologie mają udokumentowaną skuteczność w omawianych wskazaniach, w stopniu stanowiącym podstawę rekomendacji ich stosowania, wydanych przez wiele zaleceń międzynarodowych oraz polskich ekspertów. Rada uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej oraz jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.</p>
<p>Uchwała nr 34/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r. w sprawie finansowania pegfilgrastymu (Neulasta®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów z chorobą nowotworową</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie pegfilgrastymu (Neulasta®) w ramach listy leków refundowanych.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za uzasadnione finansowanie pegfilgrastymu w ramach wykazów substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w lecznictwie zamkniętym z doprecyzowaniem wskazań i zasad stosowania w ramach grupy terapeutycznej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak dowodów przewagi pegfilgrastymu nad filgrastymem w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych - pegfilgrastym jest nierzadko obecny w ustroju dłużej niż trwa neutropenia, u licznych pacjentów obserwuje się wysoką leukocytozę, - niemiarodajne wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy
<p>Opinia Rady Konsultacyjnej (pismo Pana prof. dr hab. n. med. Tomasza Pasierskiego Przewodniczącego Rady Konsultacyjnej z dnia 14.09.2010 r. znak: AOTM/RK/MF746/3259/2010) odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Zarzio®, będącego lekiem podobnym do preparatu Neupogen®, stosowanego w leczeniu neutropenii w chorobach</p>	<p>Rada Konsultacyjna wyraża opinię, że na podstawie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przygotowanych przez AOTM, dokumentacji przedstawionej przez producenta biopodobnego preparatu czynnika 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®.</p>

nowotworowych.	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Granocyte 34 (lenograstim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”	Rada Konsultacyjna uważa za zasadny dotychczasowy sposób finansowania świadczenia „Granocyte 34® (lenograstim)” we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami. Uzasadnienie: 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 wywala pozytywne mechanizmy rynkowe i daje możliwość wyboru terapii stosownie do potrzeb konkretnego pacjenta.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neulasta (pegfilgrastim) 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 „Neulasta (pegfilgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”. Uzasadnienie: 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
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: 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 Prezesa AOTMiT	Treść dokumentu
Rekomendacja nr 1/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „lenograstim (Granocyte 34®) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „lenograstim (Granocyte 34®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania i zmniejszenie nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady 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 jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych
Rekomendacja nr 2/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „pegfilgrastim (Neulasta®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „pegfilgrastim (Neulasta®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem1 Rady 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 jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.
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 świadczenia	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:

opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”	Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem ¹ Rady 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 jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.
--	--

3.2. Problem zdrowotny

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

Przyczynami zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia <1500/ μ l, agranulocytoza <500/ μ l) są: niedokrwistość aplastyczna, zakażenia wirusowe, chemioterapia i radioterapia, choroby autoimmunologiczne oraz leki. [Szczeklik 2005]

Zgodnie z zaleceniami panelu ekspertów zrzeszonych w Radzie Naukowej Międzynarodowego Rejestru Ciężkiej Przewlekłej Neutropenii (SCNIR, *Severe Chronic Neutropenia International Registry*), diagnostyka różnicowa neutropenii w przypadkach bez ciężkich infekcji w wywiadzie polega na kontrolowaniu morfologii krwi obwodowej przez około 6 miesięcy, wykonaniu i ewentualnie powtórzeniu badania w kierunku przeciwciał antyneutrofilowych, a dopiero w następnej kolejności rozważa się biopsję szpiku kostnego i badanie genetyczne.

W przypadkach ciężkich infekcji z udokumentowaną neutropenią można od razu rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego i badanie genetyczne, aby rozpocząć leczenie.

Leczenie neutropenii polega na stosowaniu cytokin stymulujących mielopoezę (G-CSF lub GM-CSF) i w uzasadnionych przypadkach przetaczaniu koncentratu granulocytowego. [Jasińska 2011]

3.2.1. Anemia aplastyczna

Anemia aplastyczna (AA, ang. *aplastic anaemia*, inaczej niedokrwistość aplastyczna), to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. [Szczeklik 2005]

Epidemiologia

Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln osób. Może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań około 30 r.ż.), z nieznaczną przewagą u płci męskiej. Najczęstsza postać wrodzona to niedokrwistość Fanconiego (1/100 000 urodzeń) dziedziczona autosomalnie recesywnie. Postacie nabyte występują najczęściej między 15. i 25. r.ż. i u osób >60 r.ż. [Szczeklik 2005]

Etologia i czynniki ryzyka

Zaburzenie komórki macierzystej powoduje zmniejszenie liczby krwiotwórczych komórek macierzystych, wady pozostałych lub reakcje immunologiczne skierowane przeciwko nim. Skutkiem jest zahamowanie dzielenia się i różnicowania komórek.

Wyróżnia się anemię aplastyczną: pierwotną (wrodzoną, niedokrwistość Fanconiego, inne dziedziczne niedokrwistości np. zespół Diamonda i Blackfana dziedziczony autosomalnie recesywnie, idiopatyczna nabyta) oraz wtórną (nabytą) na skutek ekspozycji na promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne, leki o silnym działaniu mielosupresyjnym, zakażenia wirusowe, układowej choroby tkanki łącznej, grasiczaka, chorób krwi, ciąży.

Postać wrodzona dziedziczy się najczęściej jako cecha autosomalna recesywna (niedokrwistość Fanconiego). Ta postać wiąże się z predyspozycją do rozwoju zespołów mielodysplastycznych, białaczki i innych nowotworów w dzieciństwie.

Nabyta niedokrwistość aplastyczna jest skutkiem reakcji autoimmunologicznej przeciwko krwiotwórczym komórkom macierzystym (wzrost aktywności cytotoksycznej limfocytów T i zwiększenie produkcji cytokin hamujących hematopoezę przez limfocyty Th1) i pobudzenia apoptozy przez system Fas/Fas-ligand.

Typowe dla tej choroby jest upośledzenie wszystkich linii hematopoetycznych, co powoduje w większości przypadków współistnienie z niedokrwistością leukopenii i małopłytkowością. [Szczeklik 2005]

Obraz kliniczny

Rozwój choroby może być szybki (w ciągu kilku dni) lub wolny (kilka tygodni lub miesięcy). Objawy podmiotowe i przedmiotowe zależą od stopnia cytopenii krwi obwodowej:

- 1) objawy niedokrwistości i niedotlenienia narządów - zwykle duszność przy wysiłku fizycznym, osłabienie;
- 2) objawy neutropenii z gorączką, zwiększona skłonność do zakażeń;
- 3) objawy małopłytkowości.

Stwierdza się nieprawidłowości w badaniach morfologicznych:

- 1) krwi obwodowej - niedokrwistość normocytowa, normochromiczna; bardzo mała liczba retikulocytów (<10 000/ μ l); leukopenia z neutropenią (zazwyczaj <1500/ μ l); małopłytkowość (w ciężkich przypadkach <10 000/ μ l)
- 2) szpiku:
 - a) biopsja aspiracyjna - znacznie zmniejszona liczba komórek krwiotwórczych (<30%), zwiększone przestrzenie zawierające tkankę tłuszczową (stosunek liczby komórek tłuszczowych do krwiotwórczych >3), bez zmian nowotworowych; pozostałe komórki krwiotwórcze (głównie limfocyty i plazmocyty) o prawidłowym wyglądzie, znaczne zmniejszenie liczby megakariocytów
 - b) trepanobiopsja - obraz pstry, tj. nieliczne pola komórkowe na ubogokomórkowym tle. [Szczeklik 2005]

Diagnostyka

Rozpoznanie AA opiera się na obecności co najmniej 2 z 3 następujących zmian: neutropenia, małopłytkowość i retikulocytopenia. [Szczeklik 2005]

Leczenie i rokowanie

Rokowanie oraz sposób leczenia bezpośrednio zależą od stopnia nasilenia zmian. Choroba może się rozwijać szybko, ale u wielu chorych przebieg jest stabilny przez wiele lat, a nawet może nastąpić samoistna poprawa.

Chorzy z AA w postaci nieciężkiej zwykle nie wymagają leczenia, a choroba nie stanowi zagrożenia dla ich życia. W ciężkich przypadkach duża śmiertelność w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy (bez leczenia). Ryzyko powikłań i zgonu koreluje ze stopniem cytopenii oraz słabo z komórkowością szpiku. Bez swoistego leczenia można się spodziewać zgonu 80% chorych z ciężką lub bardzo ciężką AA w ciągu 2 lat. Najczęstsze przyczyny zgonu to ciężkie zakażenia grzybicze lub sepsa bakteryjna. Dodatkowo AA może przejść w zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę lub PNH.

Postać ciężka i bardzo ciężka AA wymagają natychmiastowego specjalistycznego leczenia hematologicznego.

Stosuje się leczenie przyczynowe oraz wspomagające.

Leczenie przyczynowe polega na alogenicznym przeszczepieniu szpiku, leczeniu immunosupresyjnym z zastosowaniem globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG),

zwykle razem z cyklosporyną, cyklofosfamid w dużych dawkach oraz androgeny.

Leczenie wspomagające opiera się na przetoczeniach KKCz i KKP, profilaktyce zakażeń bakteryjnych i grzybiczych w wybranych przypadkach (nie jest konieczna u wszystkich chorych; przy neutropenii < 200/ μ l uzasadnione jest podawanie p.o. chinolonu i azolowego leku przeciwgrzybiczego) oraz podawaniu czynników wzrostu G-CSF, które w ciężkich zakażeniach opornych na antybiotyki i leki przeciwgrzybicze przejściowo zwiększają liczbę neutrofilów. Nie zaleca się stosowania erytropoetyny. [Szczeklik 2005]

3.2.2. Gorączka neutropeniczna

Gorączka neutropeniczna (FN, ang. febrile neutropenia), definiowana według Infectious Diseases Society of America (IDSA) jako temperatura w jamie ustnej $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się co najmniej godzinę oraz liczba neutrofilii <500/ μ l (neutropenia stopnia 4; agranulocytoza) lub <1000/ μ l (neutropenia stopnia 3), jeżeli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości <500/ μ l. [Szczeklik 2005]

Epidemiologia

Częstość występowania gorączki neutropenicznej, która dotyczy 2-20% chorych poddawanych chemioterapii. [Szczeklik 2005]

Etologia i czynniki ryzyka

Zwykle związana z chemioterapią, czasami z zakażeniem (zwłaszcza wirusami: grypy, HIV, WZW) oraz sepsą bakteryjną. [Szczeklik 2005]

Leczenie i rokowanie

Gorączka neutropeniczna stanowi stan zagrożenia życia u chorych podczas leczenia cytostatycznego.

Zakażenia w przebiegu neutropenii wymagają stosowania intensywnego leczenia – głównie przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybicznego oraz wielokrotnie są przyczyną hospitalizacji, a śmiertelność z nimi związana wynosi 5–30%.

Leczenie gorączki neutropenicznej zależy od oceny stopnia ryzyka. Podstawą leczenia są antybiotyki o szerokim spektrum działania stosowane w monoterapii albo w postaci zestawów kilku leków. U chorych obciążonych dużym ryzykiem należy rozważyć zastosowanie wankomycyny. [Szczeklik 2005]

3.2.3. Neutropenia wrodzona

Wrodzone neutropenie stanowią heterogenną grupę pierwotnych niedoborów odporności, których wspólną cechą jest stałe, znaczne zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych ($< 0,5$ G/l).

Oprócz izolowanej ciężkiej wrodzonej neutropenii (SCN, ang. *severe congenital neutropenia*) wyróżnia się liczne zespoły, których elementem może być neutropenia o różnym nasileniu. [Jasińska 2011]

Do wrodzonych neutropenii zaliczane są: agranulocytoza Kostmanna, zespół Shwachmana-Diamonda, przewlekła łagodna rodzinna neutropenia, neutropenia cykliczna, glikogenoza typ 1 b, kwasice organiczne - MMA, IVA, PA, niedokrwistość Fanconiego, zespół hiper-IgM typ I i III, hipoplazja chrząstkowo-włosowa, zespół Cohena, Zespół Bartha, zespół Chediaka-Higashiego, zespół Griscellego, agammaglobulinemia Brutona, mielokateksja i zespół WHIM. [Klaudel-Dreszler 2004]

Epidemiologia

Według danych pochodzących z Międzynarodowego Rejestru Ciężkiej Przewlekłej Neutropenii (SCNIR, *Severe Chronic Neutropenia International Registry*) częstość występowania wrodzonej neutropenii waha się od 1 do 6 przypadków na milion osób. [Jasińska 2011]

Etologia i czynniki ryzyka

Etologia neutropenii różni się w zależności od jej rodzaju.

Obraz kliniczny

Wrodzoną neutropenię podejrzewa się zazwyczaj w okresie niemowlęcym na podstawie objawów klinicznych, wśród których dominują nawracające stany gorączkowe i infekcje; niejednokrotnie jednak choroba jest rozpoznawana w późniejszym okresie życia. [Jasińska 2011]

3.2.4. Neutropenia nabyta

Neutropenie nabyte mogą się rozwinąć w następstwie:

- 1) Przyjmowania leków - Neutropenie polekowe
- 2) Infekcji - Neutropenie infekcyjne
- 3) Niedoborów odporności - Immunoneutropenie:
 - a) Alloimmunizacyjna - NAIN
 - b) Autoimmunizacyjne:
 - Pierwotna - AIN
 - Wtórne - w przebiegu ALPS, SLE, JCA, ES, CVID
- 4) Zmniejszenia czynnej masy szpiku w wyniku:

- a) białaczki, HX, MDS
 - b) przerzutów nowotworów, chłoniaków
 - c) cystynozy, osteomielosklerozy, idiopatycznej neutropenii
- 5) Hipersplenizmu
 - 6) Niedożywienia
 - 7) Niedoboru witamin i mikroelementów: witaminy B₁₂, kwasu foliowego, miedzi
 - 8) Uszkodzenia szpiku przez chemikalia lub promieniowanie. [Klaudiel-Dreszler 2004]

Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących tego wskazania.

Etologia i czynniki ryzyka

Etiologia neutropenii różni się w zależności od jej rodzaju.

Problem zdrowotny opracowany na podstawie raportu: AOTM-BP-434-5/2013

3.3. Technologie alternatywne

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania filgrastimu technologie alternatywne dla filgrastimu mogą stanowić inne leki z grupy czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) rekombinowanych granulocytarnych czynników wzrostu: pegfilgrastym, lenograstym oraz leki z grupy czynników stymulujących kolonie granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF): sargramostim i molgramostim (obecnie nie refundowane w Polsce).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Polska - Polska Unia Onkologii (PUO), Stanowisko Polskich Ekspertów 2009, PRESCRIBE, Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH), Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN), North Wales Cancer Network (NWCN), Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), European Society for Medical Oncology (ESMO), East Midlands Network Guideline (EMCN), Scottish Medical Consortium (SMC), Canadian supportive care recommendations (CSCR).

Opracowania opublikowane do 2013 zebrano w raporcie „Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego”, Raport Nr: AOTM-BP-434-5/2013

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 05-12.11.2015. W poniższej tabeli zestawiono najnowsze wytyczne towarzystw naukowych dotyczące stosowania G-CSF oraz artykuły przeglądowe przedstawiające opinie eksperckie podbudowane danymi z badań dotyczące zasad postępowania terapeutycznego w ocenianych wskazaniach (w przypadku nie odnalezienia wytycznych wyższej jakości).

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Podsumowanie zaleceń
Leczenie gorączki neutropenicznej, neutropenii	

Organizacja, rok	Podsumowanie zaleceń
<p>ASCO 2015 (zalecenia dotyczące stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu (CSF) – czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. G-CSF oraz GM-CSF))</p>	<p>Profilaktyczne stosowanie CSF w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej jest uzasadnione, gdy ryzyko jej wystąpienia wynosi około 20 % lub więcej, nie jest dostępny inny równie skuteczny i bezpieczny schemat leczenia, niewymagający stosowania CSF. Profilaktyka pierwotna zalecana jest w celu zapobiegania występowaniu gorączki neutropenicznej u pacjentów wysokiego ryzyka, doborana na podstawie wieku pacjenta, historii choroby, charakterystyce i mielotoksyczności stosowanej chemioterapii. Profilaktyka wtórna zalecana jest u pacjentów, u których wystąpiły powikłania związane z wystąpieniem neutropenii w poprzednim cyklu chemioterapii (u których nie prowadzono profilaktyki pierwotnej), gdy zmniejszenie dawki chemioterapii może wpłynąć na wynik leczenia.</p> <p>Pegfilgrastim, filgrastim, tbo-filgrastim i filgrastim-sndz (i inne produkty biopodobne) mogą być stosowane w leczeniu gorączki neutropenicznej związanej ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Nie przedstawiono zaleceń dotyczących stosowania CSF u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym.</p> <p>Przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania CSF w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych u dzieci. CSF nie powinny być stosowane u dzieci z nienawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub nienawrotową ostrą białaczką szpikową (AML), u których nie występuje zakażenie (jakość dowodów: pośrednia; zalecenie: umiarkowane).</p>
<p>WIM 2014 (Wytyczne z zakresu leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych)</p>	<p><u>Granulocytarny czynnik wzrostu (w tym filgrastim) powinno się stosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych leczonych chemioterapią i z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej; • u chorych leczonych chemioterapią i z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej <p>Każdy z trzech będących w użyciu preparatów czynników wzrostu granulocytów (G-CSF): lenograstim, filgrastim i pegfilgrastim oraz nowo wprowadzane na rynek preparaty mają podobną skuteczność i kliniczną efektywność. Preparaty granulocytarno-makrofagowego czynnika wzrostu (GM-CSF) (molgramostim, sargramostim) mają zbliżoną skuteczność, ale ich toksyczność i reakcje uboczne są znacznie częstsze i bardziej różnorodne (obejmują również upośledzenie czynności nerek, wątroby i zatrzymanie płynów w ustroju). Szczególnie częste są reakcje niepożądane przy stosowaniu Sargramostimu w scenarii auto- i alogenicznego przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Podstawową różnicą jest fakt przedłużonego działania Pegfilgrastimu, co przekłada się klinicznie na potrzebę jego stosowania zaledwie 1 × co 2 tygodnie, podczas gdy pozostałe czynniki stosuje się 1 × dz. Pegfilgrastim stosuje się 1 dzień po rozpoczęciu chemioterapii, aczkolwiek włączenie go w 3–4 dni po rozpoczęciu też jest do zaakceptowania. Są dowody do wykorzystania go w schematach chemioterapii podawanych co 3 tygodnie, natomiast nie zaleca się stosowania w schematach podawanych co tydzień</p> <p><u>Zalecenia dotyczące stosowania granulocytarnych czynników wzrostu (w tym filgrastimu) u chorych nowotworowych:</u></p> <p>Zaleca się profilaktyczne podawanie G-CSF w przypadku spodziewanej poprawy po dużych i intensywnych dawkach chemioterapii. Zaleca się pierwotną profilaktykę G-CSF w przypadku kontynuowania chemioterapii. Zaleca się stosowanie G-CSF przy >20% ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej. Przy niższym ryzyku decydować powinna indywidualna charakterystyka chorego. G-CSF może być stosowany u chorych z guzami litymi i towarzyszącą gorączką neutropeniczną w przypadku braku reakcji na antybiotyki.</p> <p>Stosowanie G-CSF w nowotworowych chorobach krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest wskazane u chorych z ostrą białaczką szpikową (AML – Acute Myeloid Leukemia) w okresie po kursie chemioterapii indukcyjnej, zwłaszcza u osób starszych, • w AML G-CSF może być stosowany dla skrócenia okresu ciężkiej neutropenii i zmniejszenia ryzyka zakażeń po chemioterapii konsolidującej, • w zespole mielodysplastycznym (MDS – Myelodysplastic Syndrome) G-CSF może być stosowany u chorych z ciężką neutropenią i nawracającymi zakażeniami, • w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL – Acute Lymphoblastic Leukemia) G-CSF jest zalecany w okresie pierwszych kilku dni po zakończeniu chemioterapii. Postępowanie alternatywne do alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników 230 dni chemioterapii indukcyjnej lub pierwszego cyklu po uzyskaniu remisji; można go podawać z glikokortykosteroidami i antymetabolitami, • brak jest zaleceń do stosowania G-CSF przy nawrocie lub oporności AML, • zaleca się stosowanie G-CSF u chorych >65 r.ż. z chłoniakami rozsianymi leczonymi programami agresywnymi dla zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej i zakażeń.
<p>NCCN 2014, NCCN 2013 (zalecenia dotyczące stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu (CSF))</p>	<p>Filgrastim zalecany jest w leczeniu gorączki neutropenicznej oraz po autologicznej transplantacji komórek macierzystych. Stosowanie G-CSF (filgrastim w dawce 5 mcg/kg mc./dz.) jest zalecane od 5 dnia po zabiegu, aż do osiągnięcia liczby granulocytów >1500/μl; po alogenicznej transplantacji profilaktyczne stosowanie G-CSF jest zalecane tylko w przypadku opóźnionego przyjmowania się przeszczepu lub wtórnej neutropenii związanej z zakażeniem lub toksycznością polekową. Filgrastim zaleca się profilaktyczne w przypadku spodziewanej poprawy po dużych i intensywnych dawkach chemioterapii. Profilaktyczne stosowanie granulocytopoetycznych czynników wzrostu nie jest zalecane w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie chemioterapię i radioterapię. Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej</p>
Anemia aplastyczna	
<p>Korthof 2013 (konsensus opinii eksperckich oparty o przegląd literatury)</p>	<p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania G-CSF (filgrastimu i lenograstimu) jako dodatek do terapii immunosupresyjnej w leczenie bardzo ciężkiej anemii aplastycznej lub anemii zależnej od transfuzji (podawany w transfuzji lub podskórnie 1/dobę w ciągu 30 dni; następnie może być brany pod uwagę podczas epizodów gorączki lub zakażeń, gdy poziom neutrofilii spada <0,5 x10⁹/L).</p>

Organizacja, rok	Podsumowanie zaleceń
Hoochsmann 2013 (konsensus opinii eksperckich opaty o przegląd)	W chwili obecnej brak jest jednoznacznych danych dla poparcia rutynowego stosowania czynników wzrostu kolonii w leczeniu anemii aplastycznej w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym.
Scheinberg 2011 (opinia ekspercka)	Wytyczne nie wymieniają G-SCF jako opcji terapeutycznej w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej.
Da Zern 2011 (konsensus opinii eksperckich opaty o przegląd)	Zastosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii ma ograniczoną wartość w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej. Wskazują na możliwą rolę G-CSF w stymacji odpowiedzi neutrofilowej w obecności ciężkiego zakażenia, aczkolwiek brak jest prospektywnych randomizowanych badań wykazujących jednoznaczne korzyści dla G-CSF u pacjentów SAA
Marsch 2009	Zastosowanie krótkiej terapii z zastosowaniem G- CSF, może być rozważonowe w przebiegu ciężkiej infekcji układowej (przy braku odpowiedzi na antybiotyki podawane dożylnie oraz leki przeciwgrzybicze).
Neutropenia nabyta, neutropenia wrodzona	
Newburger 2013 (konsensus opinii eksperckich opaty o przegląd)	Wytyczne wskazują na G-SCF jako ugruntowaną praktykę medyczną – zarówno w leczeniu nabytej, cyklicznej jak i wrodzonej neutropenii. Przy czym zawsze należy zwracać uwagę na ryzyko związane z wystąpieniem zespołu mielodysplastycznego i rozwoju ostrej białaczki szp kowej.
Donadieu 2011 (konsensus opinii eksperckich)	Wytyczne wskazują na zastosowanie G-SCF w leczeniu neutropenii wrodzonej jak i neutropenii cyklicznej. Aczkolwiek podkreślają, iż długoterminowe stosowanie G-SCF u pacjentów może wiązać się z ryzykiem rozwoju białaczki.
Jasińska 2011 (opinia ekspercka)	Przy codziennym podawaniu G-CSF w dawkach farmakologicznych u 90,95% pacjentów z wrodzoną neutropenią obserwuje się wzrost liczby granulocytów powyżej 1,0 G/l i związane z tym zmniejszenie zachorowalności oraz liczby hospitalizacji. Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 5 µg/kg/mc./dobę.[...] Otwarta pozostaje kwestia wpływu leczenia na ryzyko rozwoju MDS i AML. [...] Wyższe ryzyko powikłań w grupie otrzymującej duże dawki G-CSF niekoniecznie .wiadczy o negatywnym wpływie leczenia, a może jedynie odzwierciedlać stopień ciężkości choroby
Klein 2009 (opinia ekspercka)	Wytyczne wskazują na zastosowanie G-SCF w pierwszej linii leczenia neutropenii wrodzonej.
Dreszler 2007 (konsensus ekspercki)	Metody terapeutyczne stosowane w leczeniu przewlekłej neutropenii u dzieci zależą od specyfiki przypadku, wieku pacjenta oraz od nasilenia przebiegu choroby. Leczenie obejmuje zastosowanie G -CSF, profilaktykę antybiotykową oraz przeszczep komórek macierzystych szpiku.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu przekazania raportu nie otrzymano opinii eksperckich.

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (6-10.11.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

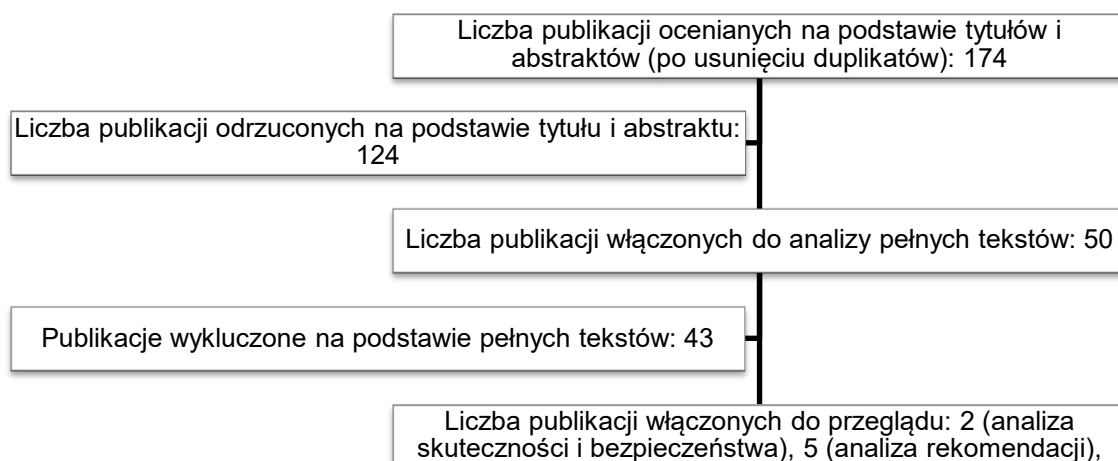
Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Anemia aplastyczna

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu ze wskazaniem anemii aplastycznej.

Opis	Komentarz
Populacja: pacjenci w wieku z rozpoznaniem anemii aplastycznej	Do analizy włączano badania, w których pacjenci ze wskazaniem zgodnym ze zleceniem stanowili co najmniej 51% populacji.
Interwencja: filgrastim	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy).. Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączonoby badania obserwacyjne retrospektywne. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA – anemia aplastyczna.

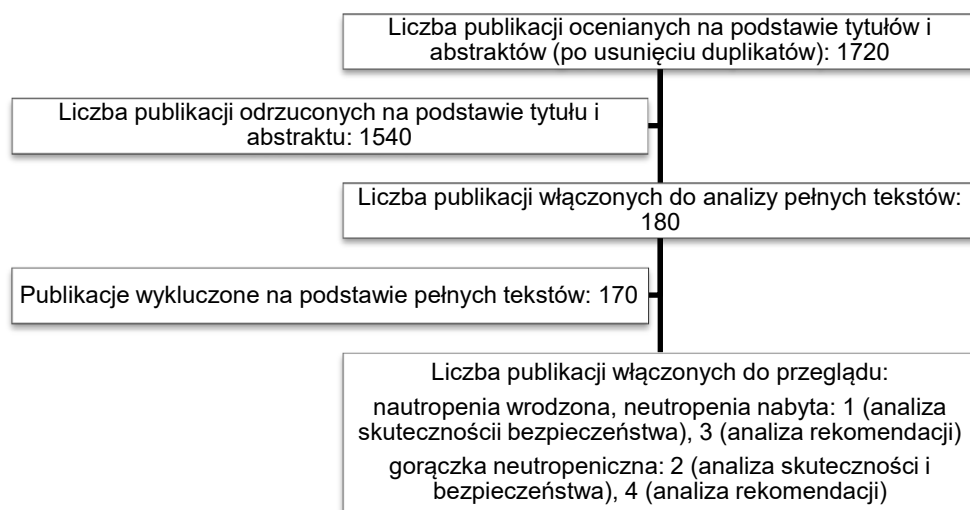
Gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta

Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu ze wskazaniem neutropenia nabyta, wrodzona oraz gorączka neutropeniczna.

Opis	Komentarz
Populacja: pacjenci z rozpoznaniem gorączki neutropeniocnej, neutropenii nabytej, neutropenii wrodzonej (w przypadkach innych niż określony w ChPL)	Do analizy włączano badania, w których pacjenci ze wskazaniem zgodnym ze zleceniem stanowili co najmniej 51% populacji.
Interwencja: filgrastim	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych, prospektywnych II fazy, włączonoby badania obserwacyjne retrospektywne. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Opis	Komentarz
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	

Schemat 2. Diagram PRISMA – neutropenia, gorączka neutropeniczna w przypadkach innych niż określone w ChPL.



Selekcję badań ograniczono do tych, w których bezpośrednio ocenianą interwencją stanowił filgrastim. Niniejsze opracowanie nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

4.1.1. Anemia aplastyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny dotyczący stosowania czynników stymulujących wzrost kolonii w tym także G-CSF w leczeniu anemii aplastycznej Gurion 2009. Wyniki przeglądu przedstawiono w raporcie AOTM-BP-434-5/2013.

Do niniejszej analizy włączono 2 badania RCT oceniające skuteczność stosowania filgrastimu w leczeniu pacjentów z występującą ciężką anemią aplastyczną: Takamura 2007 (pacjenci dorośli) oraz Kojima 2000 (pacjenci pediatryczni).

Takamura 2007

Otwarte badanie RCT oceniającego skuteczność stosowania globuliny antylimfocytarnej (ATG), cyklosporyny A (CyA) w skojarzeniu z lub bez G-CSF (filgrastim lub lenograstim) w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej (ang. severe aplastic anemia, SAA) u dorosłych pacjentów. 101 dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych (mediana wieku 54 lata, zakres 19-75) ze zdiagnozowaną ciężką anemią aplastyczną przydzielono losowo do dwóch grup:

- ATG + CyA – 50 pacjentów
- ATG + CyA + G-CSF – 51 pacjentów

Filgrastim (dożylnie 400 µg/m²/dobę) lub lenograstim (50 µg/kg/dobę) stosowano co drugi dzień do 28 dnia, a następnie do 84 dnia terapii raz lub dwa razy na tydzień. Nie sprecyzowano ilu pacjentów otrzymywało poszczególne interwencje. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena hematologicznej odpowiedzi na leczenie ocenianej odpowiednio po 12 tygodniach, 3 miesiącach oraz 1 roku terapii: całkowita odpowiedź na leczenie (CR) liczba neutrofilów > 1,5 x 10⁹/l, płytek krwi >150x10⁹/l, poziom hemoglobiny > 110g/l. Ponadto oceniano odpowiedź częściowa (PR), prawdopodobieństwo przeżycia, wskaźnik liczby nawrotów oraz występowanie progresji do MDS/AL.

Wyniki

Ostatecznie do analizy włączono 95 pacjentów (u 1/6 wykluczonych pacjentów zdiagnozowano chłoniaka, 5 pozostałych odmówiło zastosowania ATG). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w ocenie CR oraz PR po 12 tyg. terapii ($p=0,31$). Po 6 miesiącu terapii odnotowana i.s. przewagę w grupie G-CSF w ocenie odpowiedzi na leczenie ($p=0,03$). Odpowiedź na leczenie obserwowano u 77% pacjentów w grupie G-CSF vs. 57% pacjentów w grupie ATG + CyA. Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie odpowiedzi po roku stosowania leczenia ($p=0,46$). Nie odnotowano różnic i.s. ocenie lengorastymu i filgrastimu stosowanych w grupie G-CSF. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach, po 3 miesiącach i po roku od rozpoczęcia leczenia

Czas od rozpoczęcia leczenia	ATG + CyA, liczba (%)	ATG + CyA + G-CSF, liczba (%)	P
12 tygodni			
Liczba ocenionych pacjentów	47	48	-
Odpowiedź całkowita (CR)	2	0	-
Odpowiedź Częściowa (PR)	22	28	-
Suma, CR + PR	24 (51)	28 (58)	.31
Zgon	0	2	-
3 miesiące			
Liczba ocenionych pacjentów	46	47	-
Pełna odpowiedź (PO)	3	2	-
Częściowa odpowiedź (CO)	23	34	-
Suma, PO + CO	26 (57)	36 (77)	.03
Zgon	0	2	-
1 rok			
Liczba ocenionych pacjentów	41	47	-
Odpowiedź całkowita (CR)	1	3	-
Odpowiedź Częściowa (PR)	30	34	-
Suma, CR + PR	31(76)	37 (79)	.46
Zgon	1	2	-

Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie przeżycia przeżycia ocenianego w 4 roku obserwacji (94% w grupie ATG + CyA + G-CSF vs 88% w grupie ATG + CyA) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 54 miesiące (1-86) i 52 (1-78) miesiące. W grupie ATG + CyA + G-CSF zmarło 4 pacjentów, natomiast w grupie ATG + CyA 4. Odnotowano i.s. przewagę w grupie ATG + CyA + G-CSF w ocenie wskaźnika liczby nawrotów (ryzyko wystąpienia nawrotu 42% w grupie ATG + CyA + G-CSF vs 15% w grupie ATG + CyA, $p=0.01$). Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.

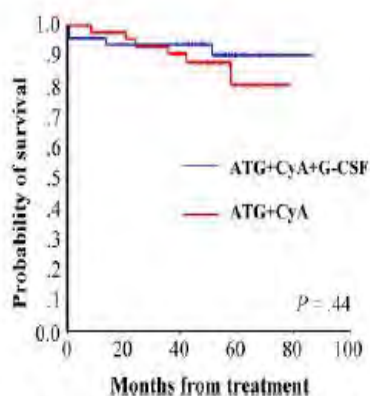


Figure 1. Actuarial survival of adult patients with SAA in the G-CSF- and G-CSF+ groups.

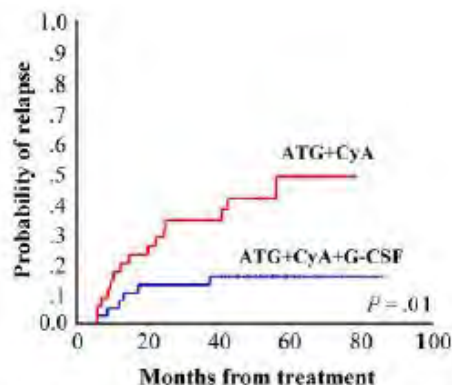


Figure 2. Cumulative incidence of relapse in adult patients with SAA in the G-CSF- and G-CSF+ groups.

Kojima 2000

Publikacja Kojima 2000 stanowi opis kontrolowanej próby klinicznej z randomizacją oceniającej skuteczność terapii immunosupresyjnej (AGT + cyklosporyna + danazol) w skojarzeniu z lub bez G-CSF w leczeniu anemii palstycznej w pacjentów pediatrycznych. 119 pacjentów przydzielano do 3 grup:

- 50 pacjentów ze zdiagnozowaną bardzo ciężką poważną anemią aplastyczną (ang. very severe aplastic anemia, grupa VSAA) leczonych schematem AGT + cyklosporyna + danazol + G-CSF;

pozostałych pacjentów ze zdiagnozowaną poważną anemią aplastyczną losowo przydzielono do 2 grup:

- grupa G-CSF +: 35 pacjentów leczonych schematem AGT + cyklosporyna + danazol + G-CSF

- grupa G-CSF -: 34 pacjentów leczonych schematem AGT + cyklosporyna + danazol

Filgrastim podawano dożylnie lub podskórnie w dawce 400 µg/m²/dobę od dnia 1 do 90. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena hematologicznej odpowiedzi na leczenie ocenianej odpowiednio (całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako liczba neutrofilii > 1,5 x 10⁹/l, płytek krwi >150x10⁹/l, poziom hemoglobiny > 11g/dl. Ponadto oceniano odpowiedź częściową (PR), prawdopodobieństwo przeżycia, wskaźnik liczby nawrotów oraz występowanie progresji do MDS/AL.

Wyniki

Ostatecznie do analizy włączono 110 dzieci (46 w grupie VSAA, 33 w grupie G-CSF +, 31 w grupie G-CSF -). 9 pacjentów wykluczono z analizy z powodu zdiagnozowania MDS (1 pacjent), braku leczenia ATG (6 pacjentów), przeszczepu szpiku w przeciągu 3 miesięcy od momentu diagnozy (2 pacjentów).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami G-CSF + i G-CSF - w ocenie CR oraz PR po 3, 6, 12 mies. terapii (p=0,21, p=0,18). Po 6 miesiącach terapii, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 71%, 55% i 77% pacjentów, po 12 miesiącach u 73%, 60% i 70% pacjentów odpowiednio w grupach VSAA, G-CSF + oraz G-CSF -. Nie odnotowano różnic i.s między grupami w ocenie wystąpienia zakażeń i gorączki neutropenicznej.

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach, 6 miesiącach oraz 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia

	Grupa VSAA	Grupa G-CSF +	G-CSF - group	P value, grupa G-CSF + vs Grupa G-CSF -
3 miesiące				
Liczba ocenionych pacjentów	46	33	31	
Całkowita odpowiedź (CR)	4	5	1	
Częściowa odpowiedź (PR)	17	8	16	
Suma, CR + PR	21 (47 %)	13 (39 %)	17 (53 %)	0.21
Brak odpowiedzi	25	20	14	
Żyjący	24	19	14	
Zgon	1	1	0	
6 miesięcy				
Liczba ocenionych	45	33	31	
Całkowita odpowiedź (CR)	14	8	10	
Częściowa odpowiedź (PR)	18	10	14	
Suma, CR + PR	32 (71 %)	18 (55 %)	24 (77 %)	0.18
Brak odpowiedzi	13	15	7	
Żyjący	10	14	7	
Zgon	3	1	0	
12 miesięcy				
Liczba ocenionych	44	30	30	
Całkowita odpowiedź (CR)	22	11	13	
Częściowa odpowiedź (PR)	10	7	8	
Suma, CR + PR	32 (73 %)	18 (60 %)	21 (70 %)	0.59
Brak odpowiedzi	12	12	9	
Żyjący	9	10	9	
Zgon	3	2	0	

Po 4 latach obserwacji, analiza przeżycia nie wykazała istotnej różnicy między badanymi grupami. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 83% +/- 7% w grupie VSAA, 91% +/- 65% w grupie G-CSF+ oraz 93% +/- 66% w grupie G-CSF-, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio ok. 40 miesięcy (20-78 miesięcy), 36 miesięcy (20-75 miesięcy) i 37 miesięcy (20-78 miesięcy). Odnotowano wystąpienie 6, 3 i 1 zgonów odpowiednio w grupach VSAA, G-CSF+ oraz G-CSF-.

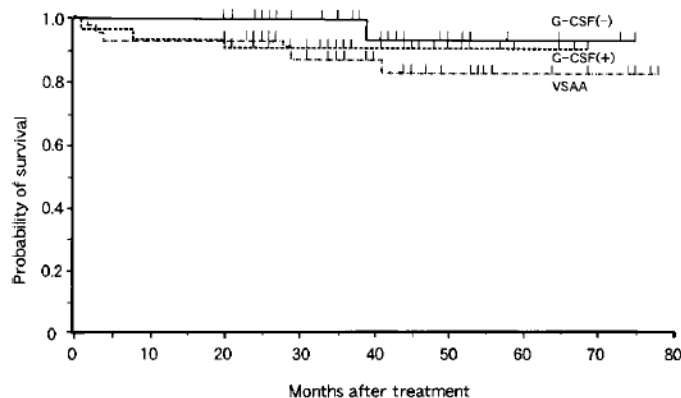


Figure 1. Actuarial survival of children with aplastic anemia in the VSAA group (n = 46), the G-CSF+ group (n = 33), and the G-CSF- group (n = 31). Tick marks denote surviving patients.

Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby ($p=0,10$). MDS/AML rozwinęła się u pojedynczych pacjentów w każdej z trzech ocenianych grup. Próbę przeszczepu szpiku podjęto u 22 pacjentów, u których leczenie immunosupresyjne nie wykazało skuteczności (18 pacjentów) oraz u których wystąpił nawrót choroby po wystąpieniu wstępnej odpowiedzi na terapię immunosupresyjną (4 pacjentów). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 miesięcy (zakres 3-66 miesięcy) od momentu przeszczepu, 19/22 pacjentów pozostało przy życiu.

4.1.2. Gorączka neutropeniczna – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Filgrastim jest zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami stosowany jest w celu: skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastimu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi (ChPL Neupogen).

Szereg przeglądów systematycznych dotyczących stosowania G-CSF w leczeniu gorączki neutropenicznej (Cortes 2015, Wang 2015, Mhaskar 2014, Vehreschild 2014) wskazuje na ich ugruntowane zastosowanie w terapii w przebiegu chemioterapii.

W związku z faktem, iż, zlecenie MZ dotyczyło stosowania filgrastimu w leczeniu gorączki neutropenicznej w przypadkach innych niż określone w ChPL, selekcję odnalezionych publikacji ukierunkowano wg następujących wskazań: przewlekła białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, zakażenia występujące podczas terapii lekowej. Nie odnaleziono badań wysokiej jakości (badań RCT) dotyczących skuteczności stosowania filgrastimu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie RCT oceniające skuteczność stosowania filgrastimu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych: Ossenkoppele 1999.

Publikacja Ossenkoppele 1999 stanowi opis otwartego badania RCT oceniającego skuteczność stosowania G-CSF u pacjentów niskiego z ryzyka z zespołem mielodysplastycznym. Filgrastim (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$) podawano zarówno w trakcie trwania jak i po kursie chemioterapii. 64 pacjentów (mediana wieku 62 lata) losowo przydzielono do 2 grup:

- Grupa G-CSF +: 33 pacjentów, u których stosowano leczenie z zastosowaniem daunorubicyny, cytarabiny oraz filgrastimu

- Grupa G-CSF-: 32 pacjentów, u których stosowano leczenie z zastosowaniem daunorubicyny, cytarabiny (bez G-CSF)

Wyniki

Wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie odnotowano u 63% pacjentów. Wykazano i.s. przewagę w grupie G-CSF +: odpowiednio 73% vs, 52% ($p=0,08$). Po roku od momentu randomizacji, przeżycie całkowite w grupach G-CSF + i grupie G-CSF - wyniosło odpowiednio 61% oraz 48%, 29% i 16% po 2 latach. Nie wykazano różnic i.s. między ocenianymi grupami w ocenie przeżycia całkowitego.

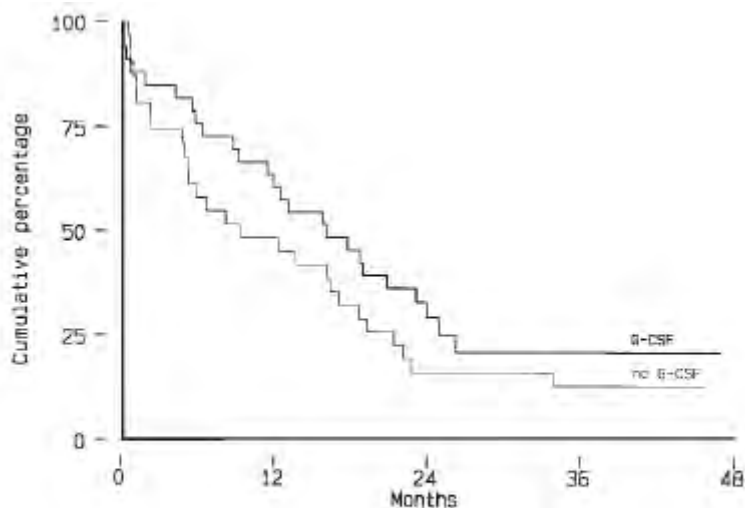


Figure 1 Overall survival of patients with MDS randomized to chemotherapy with or without G-CSF.

Wykazano i.s. różnicę w ocenie mediany czasu odbudowy liczby granulocytów do wartości $1,0 \times 10^9/l$ po przebytej chemioterapii: 23 dni w grupie otrzymującej filgrastim vs. 35 dni w grupie kontrolnej ($p = 0,015$). Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie ilości płytek krwi.

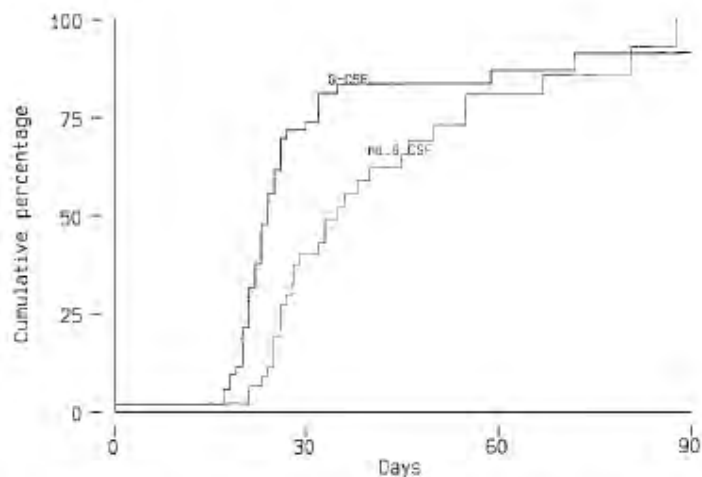


Figure 3 Neutrophil recovery above $1 \times 10^9/l$ after induction cycle I of patients with MDS randomized to chemotherapy with or without G-CSF.

Ponadto do analizy włączono 1 jednoramienne, prospektywne badanie oceniające skuteczność stosowania filgrastimu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CLL) -Lim 2005.

Do badania włączono w sumie 14 pacjentów uprzednio leczonych (od 1 do 12 wcześniejszych schematów leczenia) ze zdiagnozowaną CLL (mediana wieku 59 lat), którym podawano dożylnie alemtuzumab (od 3 do 30 mg w pierwszym tygodniu, następnie 30 mg 3xtyg. przez 12 tygodni). Filgrastim w dawce $5 \mu g/kg/dobę$ podawano codziennie 5 dni przed i w trakcie terapii alemtuzumabem.

Wyniki

Mediana okresu leczenia alemtuzumabem wyniosła odpowiedni 5,5 tygodnia. 4 pacjentów ukończyło leczenie. 9/14 pacjentów nie ukończyło leczenia w wyniku wystąpienia infekcji oraz zaburzeń hematologicznych. U 6 pacjentów odnotowano wystąpienie infekcji wirusa cytomegalii (CMV) w ciągu 3-6 tygodni leczenia: u 6 pacjentów wystąpiła gorączka, u 3 neutropenia, 1 zapalenie płuc. Pacjent, u którego wystąpiło zapalenie płuc zmarł. U 5 odnotowano wystąpienie neutropenii we wczesnym okresie leczenia (2-5 tyg. leczenia). U czterech pacjentów rozwinęła się opóźniona neutropenia (10-13 tygodni). U 11/14 pacjentów odnotowano wystąpienie anemii. Cześciową odpowiedź na leczenie uzyskano u 5 pacjentów

4.1.3. Neutropenia nabyta i wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości (badań RCT, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania filgrastimu w leczeniu neutropenii nabytej i wrodzonej – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Przy czym, należy podkreślić, że filgrastim stosowany jest w leczeniu u dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastimu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem (wskazanie rejestracyjne). Ponadto, ChPL produktu Neupogen wskazuje, iż filgrastimu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi oraz wskazuje na brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastimu u kobiet w ciąży.

Ostatecznie do analizy 1 badanie obserwacyjne oceniające dotyczące stosowania G-CSF u kobiet w ciąży z przewlekłą neutropenią (Boxer 2015).

Publikacja Boxer 2015 stanowi opis retrospektywnego, obserwacyjnego badania kobiet w wieku rozrodczym z wrodzoną, cykliczną idiopatyczną lub autoimmunologiczną neutropenią, u których prowadzono przewlekłe leczenie z zastosowaniem G-CSF (nie sprecyzowano rodzaju substancji czynnej) w latach 1999-2014. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy.

Ogółem do badania włączono 224 pacjentki: u 100 stosowano leczenie z zastosowaniem terapii G-CSF (mediana dawki 1,0 $\mu g/kg/dobę$, 0,02-8,6 $\mu g/kg/dobę$), u 124 terapię bez G-CSF.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych między grupami (poronienie samoistne w wystąpiło u 27/124 i 13/100 pacjentek odpowiednio w grupie w grupie G-CSF – oraz G-CSF +; przedwczesny poród u 9/124 i 2/100 pacjentek odpowiednio w grupie w grupie G-CSF – oraz G-CSF +). U 4 noworodków (matki w grupie nieleczonej G-CSF, ze zdiagnozowaną autoimmunologiczną lub idiopatyczną neutropenią) odnotowano wystąpienie infekcji zagrażających życiu (posocznica). Infekcje nie wystąpiły w grupie G-CSF + (brak i.s.). Nie odnotowano znaczących różnic w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych występujących u noworodków.

4.2. Bezpieczeństwo

Główne ostrzeżenia w kwestii stosowania filgrastimu dotyczą występowania:

- reakcji alergicznej ze strony: skórnej (wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy), oddechowej (świszczący oddech, duszność), układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie, tachykardia, wstrząsu anafilaktycznego)
- przy zastosowaniu schematu leczenia z bleomecyzną: zaburzenia płucne;
- pęknięcia śledziony;
- zespołu ostrej niewydolności oddechowej;
- krwotoków pęcherzykowych ;
- anemii sierpowatej;
- rozwoju MDS i AML

Należy stosować ze szczególną ostrożnością przy:

- zapaleniu naczyń skórnych

- immunogenności

Główne zdarzenia niepożądane: bóle kostno-mięśniowe

(NCCN 2014)

4.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Charakterystyka produktu leczniczego Neupogen

Ocena działań niepożądanych została dokonana na podstawie następujących grup określających częstość: Bardzo często: $\geq 1/10$ Często: $\geq 1/100$, $< 1/10$ Niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$ Rzadko: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$ Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$ Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

U pacjentów leczonych z powodu nowotworów

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi, związanymi z podawaniem produktu Neupogen w zalecanych dawkach, było występowanie bólów kostno-mięśniowych o małym lub umiarkowanym nasileniu, występujących u 10% leczonych, oraz ciężkich bólów kostno-mięśniowych, występujących u 3% pacjentów. Bóle te ustępują zazwyczaj po zastosowaniu standardowego leczenia przeciwbólowego. W rzadszych przypadkach działania niepożądane dotyczą układu moczowego, najczęściej są to objawy dyzuryczne o małym lub umiarkowanym nasileniu. W randomizowanych, kontrolowanych placebo, badaniach klinicznych Neupogen nie powodował zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. Działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak łaknienia, zapalenie śluzówek, ból głowy, kaszel, wysypka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból gardła i krtani, zaparcia oraz ból, zgłaszane były również często u chorych otrzymujących Neupogen i chemioterapię; jak i placebo i chemioterapię. Podczas podawania produktu Neupogen w zalecanych dawkach obserwuje się przemijające, zależne od dawki, najczęściej niewielkiego lub umiarkowanego stopnia, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotransferazy i stężenia kwasu moczowego w krwi u odpowiednio 50%, 35%, 10% oraz 25% pacjentów. Sporadycznie obserwuje się przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niewymagające leczenia. U pacjentów otrzymujących preparaty G-CSF po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego zgłaszano raporty dotyczące choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), w tym przypadki zakończone zgonem.

U pacjentów poddanych chemioterapii w wysokich dawkach, a następnie autologicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego, sporadycznie obserwowano zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zatorową naczyń oraz zaburzenia objętości płynów. Związek tych powikłań ze stosowaniem produktu Neupogen nie został ustalony.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było występowanie przemijających bólów kostno-mięśniowych, o małym lub umiarkowanym nasileniu. U 41% dawców obserwowano leukocytozę ($WBC > 50 \times 10^9/l$), a u 35% dawców po zastosowaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$). U zdrowych dawców przyjmujących filgrastym obserwuje się przemijające, niewielkiego stopnia zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenia kwasu moczowego w surowicy; bez następstw klinicznych. Bardzo rzadko obserwowano zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów. W badaniach dotyczących dawców PBPC obserwowano bóle głowy, najprawdopodobniej wywołane przez filgrastym.

U zdrowych dawców i u pacjentów, u których zastosowano czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) odnotowano częste, ale zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony.

U chorych na ciężką przewlekłą neutropenię U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią obserwowano zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych produktu Neupogen wraz z upływem czasu leczenia. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu Neupogen były bóle kości i uogólnione bóle kostno-mięśniowe. Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niektórych przypadkach może narastać, oraz trombocytopenia. U mniej niż 10% pacjentów, wkrótce po rozpoczęciu stosowania produktu Neupogen, obserwowano ból głowy i biegunkę. Obserwowano także niedokrwistość i krwawienie z nosa. Obserwowano przemijające podwyższenie stężenia kwasu moczowego, aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej w surowicy, bez objawów klinicznych. Obserwowano także przemijające, niewielkiego stopnia obniżenie stężenia glukozy u osób niebędących na czczo. Działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Neupogen, obserwowane u mniej niż 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, obejmowały reakcję w miejscu wkłucia, ból głowy, powiększenie wątroby, bóle stawów, łysienie, osteoporozę i wysypkę. Podczas

długotrwałego stosowania produktu Neupogen u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią obserwowano zapalenie naczyń krwionośnych skóry. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano białkomocz lub krwiomocz.

U pacjentów z zakażeniem HIV

W przeprowadzonych badaniach klinicznych jedynymi działaniami niepożądanymi stale związanymi ze stosowaniem produktu Neupogen były bóle kostno-mięśniowe, głównie lekkie lub umiarkowane bóle kości i bóle mięśni. Częstość ich występowania była zbliżona do częstości występowania bólów kostno-mięśniowych u pacjentów z chorobą nowotworową. Powiększenie śledziona w związku ze stosowaniem produktu Neupogen zgłaszano u < 3% pacjentów. We wszystkich przypadkach powiększenie śledziona było nieznaczne lub umiarkowane i przebiegało łagodnie; u żadnego z pacjentów nie rozpoznano hipersplenizmu, nie wykonano także splenektomii. Ponieważ powiększenie śledziona często występuje u pacjentów zakażonych HIV, a także w różnym stopniu u większości chorych na AIDS, jego związek z leczeniem produktem Neupogen nie jest pewny.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Pacjenci leczeni z powodu nowotworów

U pacjentów leczonych produktem Neupogen zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry. Mechanizm powstawania zapalenia naczyń skórnych u pacjentów otrzymujących Neupogen jest nieznan. Zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostra gorączkowa dermataza).

W pojedynczych przypadkach obserwowano zaostrzenie się przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Zgłaszano występowanie działań niepożądanych w obrębie płuc, w tym: śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, powodujące w niektórych przypadkach niewydolność oddechową lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z rakiem zgłaszano występowanie reakcji typu nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i obniżenie ciśnienia tętniczego, występujących po pierwszym lub kolejnym podaniu produktu. W sumie działania te zgłaszano częściej po dożylnym podaniu produktu. W niektórych przypadkach objawy powróciły po ponownej ekspozycji na produkt, sugerując związek przyczynowo-skutkowy. Neupogen należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja alergiczna. U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomu choroby. U pacjentów z rakiem leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki rzekomej dny moczanowej. Zdrowi dawcy Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie anafilaksji u zdrowych dawców. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u zdrowych dawców zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc (krwioplucie, krwotok płuczny, nacieki w płucach, duszność i niedotlenienie). Dzieci i młodzież z ciężką przewlekłą neutropenią U dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią leczonych długotrwanie produktem Neupogen zgłaszano przypadki zmniejszonej gęstości kości i osteoporozy. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania została określona jako „częsta”.

4.3. Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy stanowi problem niejednoznacznego określenia wskazań, np. populacja nieograniczona (np. neutropenia nabyta i wrodzona w przypadkach innych niż określone ChPL) albo określenie jako wskazania objawu a nie przyczyny choroby (np. gorączka neutropenicza), co w połączeniu z krótkim czasem na wykonanie zlecenia nie pozwoliło wykonać przeglądu systematycznego.

5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną filgrastim ze środków publicznych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015.

Tabela 8. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną rytuksymab wg Obwieszczenia (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją.	Zakres wskazań pozarejstryjnych objętych refundacją.	Poziom odpłatności	Wysokość dotacji
Filgrastimum	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5055565713846	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	108	113,4	128,73	128,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5055565713853		172,8	181,44	199,4	199,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5055565713860		540	567	596,58	596,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5055565713877		864	907,2	947,02	947,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5909991102500		108	113,4	128,73	128,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5909991102531		540	567	596,58	596,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5909991102548		172,8	181,44	199,4	199,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5909991102555		864	907,2	947,02	947,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją.	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją.	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml, 5 fioł.a 1 ml, 5909990312214		637,2	669,06	698,64	698,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990830510		130,13	136,64	151,97	141,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	13,58
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990830527		669,35	702,82	732,4	707,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	27,62
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990830619		214,2	224,91	242,87	226,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	19,52
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990830626		1071	1124,55	1164,37	1132,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	34,8

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją.	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją.	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml, 5 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990904747		248,4	260,82	280,15	280,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990904778		594	623,7	653,28	653,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990904808		972	1020,6	1060,42	1060,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 1 amp.-strz. z osł. zabezp. Igłę, 5909990739387		124,05	130,25	145,58	141,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,19
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz. z osł. zabezp. Igłę, 5909990739394		650,65	683,18	712,76	707,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,98

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją.	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją.	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 10 amp.-strz. z osł. zabezp. Iglę, 5909990739400		1301,29	1366,35	1411,93	1411,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml, 1 amp.-strz. z osł. zabezp. Iglę, 5909990739448		204,85	215,09	233,05	226,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	9,7
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml, 5 amp.-strz. z osł. zabezp. Iglę, 5909990739455		1071,9	1125,5	1165,32	1132,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	35,75
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml, 10 amp.-strz. z osł. zabezp. Iglę, 5909990739462		2143,8	2250,99	2306,81	2265,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	44,45
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml, 1 amp.-strz. a 0,5 ml, 5909990687763		120,25	126,26	141,59	141,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją.	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją.	Poziom odpłatności	Wysokość dotacji
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp-strzyk.a 0,5 ml, 5909990687787		646,1	678,41	707,99	707,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,21
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml, 1 amp-strz.a 0,5 ml, 5909990687800		198,66	208,59	226,55	226,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp-strzyk.a 0,5 ml, 5909990687848		1040,9	1092,95	1132,77	1132,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2

6. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.11.2015, znak PLA.4600.437.2015.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 04.11.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancję czynną filgrastim w następujących wskazaniach:

- gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- anemia aplastyczna;
- neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Problem zdrowotny

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

Wrodzone neutropenie stanowią heterogenną grupę pierwotnych niedoborów odporności, których wspólną cechą jest stałe, znaczne zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych ($< 0,5$ G/l). Oprócz izolowanej ciężkiej wrodzonej neutropenii wyróżnia się liczne zespoły, których elementem może być neutropenia o różnym nasileniu, w tym zespół hiper-IgM i zespół WHIM (warts, hipogammaglobulinemia, infections, myelokathexis). Neutropenie nabyte jak nazwa wskazuje mają charakter wtórny i mogą się rozwinąć w następstwie określonych stanów klinicznych lub ekspozycji na określone czynniki.

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

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

Gorączka neutropeniczna (FN, ang. febrile neutropenia), definiowana według Infectious Diseases Society of America (IDSA) jako temperatura w jamie ustnej $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się co najmniej godzinę oraz liczba neutrofilii $< 500/\mu\text{l}$ (neutropenia stopnia 4; agranulocytoza) lub $< 1000/\mu\text{l}$ (neutropenia stopnia 3), jeżeli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości $< 500/\mu\text{l}$.

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Anemia aplastyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny dotyczący stosowania czynników stymulujących wzrost kolonii w tym także G-CSF w leczeniu anemii aplastycznej Gurion 2009. Wyniki przeglądu przedstawiono w raporcie AOTM-BP-434-5/2013.

Do niniejszej analizy włączono 2 badania RCT oceniające skuteczność stosowania filgrastimu w leczeniu pacjentów z występującą ciężką anemią aplastyczną: Takamura 2007 (pacjenci dorośli) oraz Kojima 2000 (pacjenci pediatryczni).

Takamura 2007

Otwarte badanie RCT oceniającego skuteczność stosowania globuliny antylimfocytarnej (ATG), cyklosporyny A (CyA) w skojarzeniu z lub bez G-CSF (filgrastim lub lenograstim) w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej (ang. severe aplastic anemia, SAA) u dorosłych pacjentów. 101 dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych

(mediana wieku 54 lata, zakres 19-75) ze zdiagnozowaną ciężką anemią aplastyczną przydzielono losowo do dwóch grup: ATG + CyA – 50 pacjentów; ATG + CyA + G-CSF – 51 pacjentów.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w ocenie CR oraz PR po 12 tyg. terapii ($p=0,31$). Po 6 miesiącu terapii odnotowana i.s. przewagę w grupie G-CSF w ocenie odpowiedzi na leczenie ($p=0,03$). Odpowiedź na leczenie obserwowano u 77% pacjentów w grupie G-CSF vs. 57% pacjentów w grupie ATG + CyA. Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie odpowiedzi po roku stosowania leczenia ($p=0,46$). Nie odnotowano różnic i.s. ocenie lengorastymu i filgrastimu stosowanych w grupie G-CSF. Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie przeżycia ocenianego w 4 roku obserwacji (94% w grupie ATG + CyA + G-CSF vs 88% w grupie ATG + CyA) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 54 miesiące (1-86) i 52 (1-78) miesiące.

Publikacja Kojima 2000 stanowi opis kontrolowanej próby klinicznej z randomizacją oceniającą skuteczność terapii immunosupresyjnej (AGT + cyklosporyna + danazol) w skojarzeniu z lub bez G-CSF w leczeniu anemii aplastycznej w pacjentów pediatrycznych. 119 pacjentów przydzielano do 3 grup:

- 50 pacjentów ze zdiagnozowaną bardzo ciężką poważną anemią aplastyczną (ang. very severe aplastic anemia, grupa VSAA) leczonych schematem AGT + cyklosporyna + danazol + G-CSF;

pozostałych pacjentów ze zdiagnozowaną poważną anemią aplastyczną losowo przydzielono do 2 grup:

- grupa G-CSF +: 35 pacjentów leczonych schematem AGT + cyklosporyna + danazol + G-CSF

- grupa G-CSF -: 34 pacjentów leczonych schematem AGT + cyklosporyna + danazol

Filgrastim podawano podawano dożylnie lub podskórną w dawce 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ od dnia 1 do 90. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena hematologicznej odpowiedzi na leczenie ocenianej odpowiednio (całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/\text{l}$, płytek krwi $> 150 \times 10^9/\text{l}$, poziom hemoglobiny $> 11\text{g}/\text{dl}$. Ponadto oceniano odpowiedź częściowa (PR), prawdopodobieństwo przeżycia, wskaźnik liczby nawrotów oraz występowanie progresji do MDS/AL.

Wyniki

Ostatecznie do analizy włączono 110 dzieci (46 w grupie VSAA, 33 w grupie G-CSF +, 31 w grupie G-CSF-). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami G-CSF + oraz G-CSF - w ocenie CR oraz PR po 3, 6, 12 mies. terapii ($p=0,21$, $p=0,18$). Po 6 miesiącach terapii odpowiedź na leczenie wystąpiła u 71%, 55% i 77% pacjentów, po 12 miesiącach u 73%, 60% i 70% pacjentów odpowiednio w grupach VSAA, G-CSF + oraz G-CSF -. Nie odnotowano różnic i.s. między grupami w ocenie wystąpienia zakażeń i gorączki neutropenicznej.

Gorączka neutropeniczna w przypadkach innych niż określone w ChPL

Filgrastim jest zgodnie z rejestrowanymi wskazaniami stosowany jest w celu: skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastimu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi (ChPL Neupogen).

Szereg przeglądów systematycznych dotyczących stosowania G-CSF w leczeniu gorączki neutropenicznej (Cortes 2015, Wang 2015, Mhaskar 2014, Vehreschild 2014) wskazuje na ich ugruntowane zastosowanie w terapii w przebiegu chemioterapii.

W związku z faktem, iż, zlecenie MZ dotyczyło stosowania filgrastimu w leczeniu gorączki neutropenicznej w przypadkach innych niż określone w ChPL, selekcję odnalezionych publikacji ukierunkowano wg następujących wskazań: przewlekła białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, zakażenia występujące podczas terapii lekowej. Nie odnaleziono badań wysokiej jakości (badań RCT) dotyczących skuteczności stosowania filgrastimu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie RCT oceniające skuteczność stosowania filgrastimu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych: Ossenkoppele 1999.

Publikacja Ossenkoppele 1999 stanowi opis otwartego badania RCT, którego cel stanowiła ocena skuteczności stosowania G-CSF u pacjentów niskiego z ryzyka z zespołem mielodysplastycznym. 64 pacjentów (mediana wieku 62 lata) losowo przydzielono do 2 grup:

- Grupa G-CSF +: 33 pacjentów, u których stosowano leczenie z zastosowaniem daunorubicyny, cytarabiny oraz filgrastimu

- Grupa G-CSF-: 32 pacjentów, u których stosowano leczenie z zastosowaniem daunorubicyny, cytarabiny (bez G-SCF)

Wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie odnotowano u 63% pacjentów. Wykazano i.s. przewagę grupy G-CSF +: odpowiednio 73% vs. 52% ($p=0,08$). Po roku od momentu randomizacji, przeżycie całkowite w grupach G-CSF i grupie kontrolnej wyniosło odpowiednio 61% oraz 48%, 29% i 16% po 2 latach. Nie wykazano różnic i.s. między ocenianymi grupami w ocenie przeżycia całkowitego.

Neutropenia nabyta, wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości (badań RCT, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania filgrastimu w leczeniu neutropenii nabytej i wrodzonej – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Przy czym, należy podkreślić, że filgrastim stosowany jest w leczeniu u dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastimu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem (wskazanie rejestracyjne). Ponadto, ChPL produktu Neupogen wskazuje, iż filgrastimu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi oraz wskazuje na brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastimu u kobiet w ciąży.

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie obserwacyjne oceniające dotyczące stosowania G-CSF u kobiet w ciąży z przewlekłą neutropenią (Boxer 2015).

Publikacja Boxer 2015 stanowi opis retrospektywnego, obserwacyjnego badania kobiet w wieku rozrodczym z wrodzoną, cykliczną idiopatyczną lub autoimmunologiczną neutropenią, u których prowadzono przewlekłe leczenie z zastosowaniem G- CSF (nie sprecyzowano rodzaju substancji czynnej) w latach 1999-2014. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy.

Ogółem do badania włączono 224 pacjentki: u 100 stosowano leczenie z zastosowaniem terapii G-CSF (mediana dawki 1,0 $\mu\text{g/kg/dobę}$, 0,02-8,6 $\mu\text{g/kg/dobę}$), u 124 terapię bez G-CSF.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych między grupami (poronienie samoistne w wystąpiło u 27/124 i 13/100 pacjentek odpowiednio w grupie w grupie G-CSF – oraz G-CSF +; przedwczesny poród u 9/124 i 2/100 pacjentek odpowiednio w grupie w grupie G-CSF – oraz G-CSF +). U 4 noworodków (matki w grupie nieleczonej G-CSF, ze zdiagnozowaną autoimmunologiczną lub idiopatyczną neutropenią) odnotowano wystąpienie infekcji zagrażającej życiu (posocznica). Infekcje nie wystąpiły w grupie G-CSF + (brak i.s.). Nie odnotowano znaczących różnic w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych występujących u noworodków.

Bezpieczeństwo

Główne ostrzeżenia w kwestii stosowania filgrastimu dotyczą występowania:

- reakcji alergicznej ze strony: skórnej (wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy), oddechowej (świszczący oddech, duszność), układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie, tachykardia, wstrząsu anafilaktycznego)
- przy zastosowaniu schematu leczenia z bleomecyną: zaburzenia płucne
- pęknięcia śledziony
- zespołu ostrej niewydolności oddechowej
- krwotoków pęcherzykowych
- anemii sierpowatej
- rozwoju MDS i AML

Należy stosować ze szczególną ostrożnością przy:

- zapaleniu naczyń skórnych
- immunogenności

Główne zdarzenia niepożądane: bóle kostno-mięśniowe

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Anemia aplastyczna

Zastosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii ma ograniczoną wartość w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej. Wskazują się na możliwą rolę G-CSF w stymulacji odpowiedzi neutrofilów w obecności ciężkiego zakażenia, aczkolwiek brak jest jednoznacznych danych dla poparcia rutynowego stosowania czynników wzrostu kolonii w leczeniu anemii aplastycznej w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

Gorączka neutropeniczna

Odnalezione rekomendacje wskazują na zastosowanie G-CSF u chorych leczonych chemioterapią z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej oraz u chorych leczonych chemioterapią z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej. Zaleca się profilaktyczne podawanie G-CSF w przypadku spodziewanej poprawy po dużych i intensywnych dawkach chemioterapii. Zaleca się pierwotną profilaktykę G-CSF w przypadku kontynuowania chemioterapii. Zaleca się stosowanie G-CSF przy >20% ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej. Przy niższym ryzyku decydować powinna indywidualna charakterystyka chorego. G-CSF może być stosowany u chorych z guzami litymi i towarzyszącą gorączką neutropeniczną w przypadku braku reakcji na antybiotyki

Neutropenia nabyta, neutropenia wtórna

Wytyczne wskazują na G-CSF jako ugruntowaną praktykę medyczną – zarówno w leczeniu nabytej, cyklicznej i wrodzonej neutropenii. Przy czym, zawsze należy zwracać uwagę na ryzyko związane z wystąpieniem zespołu mielodysplastycznego i rozwoju ostrej białaczki szpikowej.

7. Źródła

ASCO 2015	Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol</i> 2015; 33: 3199-212
Boxer 2014	Boxer LA1, Bolyard AA, Kelley ML, Marrero TM, Phan L, Bond JM, Newburger PE, Dale DC., Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. <i>Obstet Gynecol.</i> 2015 Jan;125(1):197-203.
ChPL Neupogen	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, Neupogen 600 µg/ml (30 mln j.m./0,5 ml) roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce Filgrastym (Filgrastimum)
Cortes 2015	Cortes de MS, Calleja-Hernandez MA, Menjón-Beltrán S, Vallejo-Rodríguez I. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. <i>Support Care Cancer</i> 2015; 23: 547-59
DeZern 2011	DeZern A, Brodsky R, Clinical management of aplastic anemia, <i>Expert Rev Hematol.</i> 2011 April; 4(2): 221–230.
Donadieu 2011	Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2011 May 19;6:26. doi: 10.1186/1750-1172-6-26..
Dreszler 2004	Klaudel-Dreszler M., Bernatowska E., Clinical guidelines Chronic neutropenia in children – diagnostics, therapeutic management and prophylaxis, <i>Centr Eur J Immunol</i> 2007; 32 (4): 226-233
Gurion 2009	R. Gurion, A.Gafter-Gvili, M.Paul, L. Vidal, I.Ben-Bassat, M.Yeshurun, O. Shpilberg, P. Raanani, Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis, <i>Haematologica</i> 2009;94:712-719
Höchsmann 2013	Höchsmann B1, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2013 Feb;48(2):168-73. doi: 10.1038/bmt.2012.220. Epub 2012 Dec 3.
Jasińska 2011	A. Jasińska, W. Młynarski, Wrodzona neutropenia □- diagnostyka i leczenie, <i>Hematologia</i> 2011, tom 2, nr 1, 63-70
Kam 2015	Kam G, Yiu R, Loh Y, Ang AL, Yueh LL, Goh YT et al. Impact of pegylated filgrastim in comparison to filgrastim for patients with acute myeloid leukaemia (AML) on high-dose cytarabine (HIDAC) consolidation chemotherapy. <i>Support Care Cancer</i> 2015; 23: 643-9.
Klaudel-Dreszler 2004	M. Klaudel-Dreszler, N. Irga, E. Bernatowska, Przewlekła neutropenia u dzieci - diagnostyka różnicowa oraz leczenie, <i>Standardy Medyczne</i> 2004; 1(12):1300-1306
Kojima 2000	Kojima,S., S.Hibi, Y.Kosaka, M.Yamamoto, M.Tsuchida, H.Mugishima, K.Sugita, H.Yabe, A.Ohara, and I.Tsukimoto. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. <i>Blood</i> 2000, 96:2049-2054.
Korthof 2015	Korthof ET1, Békássy AN, Hussein AA.Management of acquired aplastic anemia in children. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2013 Feb;48(2):191-5. doi: 10.1038/bmt.2012.235. Epub 2013 Jan 7.
Marsh 2009	Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. <i>Br J Haematol</i> 2009; 147: 43–70.
Mhaskar 2014	Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer BT, Morganti PL, Dju begovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014; 10:
Naeim 2013	Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, Badre S, Li X et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). <i>BMC Cancer</i> 2013; 13: 11.
NCCN 2014, NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 2.2013 and Version 2.2014, Myeloid Growth Factors, < http://www.nccn.org/ >
Newburger 2013	Newburger,P.E. and Dale,D.C. (2013): Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. <i>Semin.Hematol.</i> , 50:198-206
Ossenkoppele 1999	Ossenkoppele GJ, van der Holt B, Verhoef GE, Daenen SM, Verdonck LF, Sonneveld P, Wijermans PW, van der Lelie J, van Putten WL, Löwenberg B. A randomized study of granulocyte colony-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. <i>Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Leukemia.</i> 1999 Aug;13(8):1207-13.
Raport Nr: AOTM-BP-434-5/2013	„Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego”,
Scheinberg 2011	Scheinberg P., Current management of severe acquired aplastic anemia, <i>einstein.</i> 2011; 9(2 Pt 1):229-35
Szaflarska 2007	A. Szaflarska, D. Kowalczyk, Autoimmunizacja w pierwotnych niedoborach odporności, <i>Alergologia □ Immunologia</i> 2007 tom 4 numer 3-4
Szczeklika 2005	Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, wydanie I, <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2005
Teramura 2007	Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, Omine M, Mizoguchi H., Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporinA with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan, <i>Blood.</i> 2007 Sep 15;110(6):1756-61. Epub 2007 May 25.

Verreschild 2015	Vehreschild JJ, Bohme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuzer KA et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol 2014; 25: 1709-18.
Wang 2015	Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care
WIM 2014	Wytyczne z zakresie leczenia krwi i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych, Wydanie II, Warszawa 2014, Publikacja sfinansowana ze środków Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. „Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych”

8. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Wskazanie: Anemia aplastyczna

MEDLINE 06.11.2015 – filgrastym w leczeniu anemii aplastycznej

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	(((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR ((anemia) AND aplastic))) OR ((anemi*) AND aplasti*)	17447
#2	(((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR ((anemia) AND aplastic)) AND (((((((topneuter) OR Neupogen) OR r-metHuG-CSF) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR "Filgrastim" [Supplementary Concept]) OR filgrasti*) OR filgrastim)))	36

EMBASE 06.11.2015 - filgrastym w leczeniu anemii aplastycznej

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	exp filgrastim/	432
#2	accofil.ti,ab,kw.	1
#3	biofigran.ti,ab,kw.	0
#4	biograstim.ti,ab,kw.	6
#5	filgrastim hexal.ti,ab,kw.	6
#6	filgrastim ratiopharm.ti,ab,kw.	2
#7	grafeel.ti,ab,kw.	1
#8	gran.ti,ab,kw.	918
#9	granulokine.ti,ab,kw.	9
#10	grasin.ti,ab,kw.	0
#11	grastofil.ti,ab,kw.	1
#12	grimatin.ti,ab,kw.	0
#13	neopogen.ti,ab,kw.	0
#14	neotromax.ti,ab,kw.	0
#15	neupogen.ti,ab,kw.	325
#16	neutromax.ti,ab,kw.	1
#17	neuroval.ti,ab,kw.	1
#18	nivestim.ti,ab,kw.	31
#19	nupogen.ti,ab,kw.	2
#20	ratiograstim.ti,ab,kw.	18
#21	reigrast.ti,ab,kw.	0
#22	"filgrasti*".ti,ab,kw.	2506
#23	filgrastim.af.	4012
#24	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	5109
#25	aplastic anemia.mp. or aplastic anemia/	13321
#26	exp aplastic anemia/	26258
#27	aplastic.ti,ab,kw.	9599
#28	"anemia*".ti,ab,kw.	98534
#29	27 and 28	7264
#30	25 or 26 or 29	27379
#31	24 and 30	173

COCHRANE 6.11.2015 - filgrastym w leczeniu anemii aplastycznej

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	159
#2	"aplastic anemia".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	192

ID	Kwerenda	Trafienia
#3	"aplastic anemia" (Word variations have been searched)	380
#4	aplastic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	364
#5	anemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9454
#6	#4 and #5	341
#7	#1 or #2 or #3 or #6	434
#8	filgrastim (Word variations have been searched)	689
#9	accofil:ti,ab,kw or biofigran:ti,ab,kw or biograstim:ti,ab,kw or filgrastim hexal:ti,ab,kw or filgrastim ratiopharm:ti,ab,kw or grafeel:ti,ab,kw or gran:ti,ab,kw granulokine:ti,ab,kw or grasin:ti,ab,kw or grastofil:ti,ab,kw or grimatin:ti,ab,kw or neopogen:ti,ab,kw or neutroma:ti,ab,kw or neupogen:ti,ab,kw or neutromax:ti,ab,kw or neutroval:ti,ab,kw or nivistim:ti,ab,kw or nupogen:ti,ab,kw or ratiograstim:ti,ab,kw or religrast:ti,ab,kw	41
#10	#8 or #9	707
#11	#7and #10	6

Neutropenia wrodzona, nabyta, gorączka neutropeniczna

MEDLINE 06.11.2015 – filgrastym w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	"Neutropenia"[Mesh] OR "Leukopenia"[Mesh] OR "Febrile Neutropenia"[Mesh]	32375
#2	neutropaenia	55886
#3	neutropeni*	36465
#4	neutropenia	55879
#5	Search (((((((((topneuter) OR Neupogen) OR r-metHuG-CSF) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR "Filgrastim" [Supplementary Concept]) OR filgrasti*) OR filgrastim))	2240
#6	Search (((("Neutropenia"[Mesh] OR "Leukopenia"[Mesh] OR "Febrile Neutropenia"[Mesh])) OR neutropenia) OR neutropeni* OR neutropaenia	58643
#7	Search (((((((("Neutropenia"[Mesh] OR "Leukopenia"[Mesh] OR "Febrile Neutropenia"[Mesh])) OR neutropenia) OR neutropeni*) OR febrile neutropenia)) OR neutropaenia)) AND (((((((((topneuter) OR Neupogen) OR r-metHuG-CSF) OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor) OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl) OR "Filgrastim" [Supplementary Concept]) OR filgrasti*) OR filgrastim))	1050

EMBASE 06.11.2015 - filgrastym w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	exp neutropenia/ or exp leukopenia/ or exp barth syndrome/ or exp febrile neutropenia/ or exp neutropenic enterocolitis/ or exp severe congenital neutropenia/ or neutropenic enterocolitis/	140644
#2	"neutropeni*" .ti,ab,kw.	49276
#3	1 or 2	147573
#4	exp filgrastim/	432
#5	accofil .ti,ab,kw.	1
#6	biofigran .ti,ab,kw.	0
#7	biograstim .ti,ab,kw.	6
#8	filgrastim hexal .ti,ab,kw.	6
#9	filgrastim ratiopharm .ti,ab,kw.	2
#10	grafeel .ti,ab,kw.	1
#11	gran .ti,ab,kw.	918
#12	granulokine .ti,ab,kw.	9
#13	grasin .ti,ab,kw.	0
#14	grastofil .ti,ab,kw.	1
#15	grimatin .ti,ab,kw.	0
#16	neopogen .ti,ab,kw.	0
#17	neotromax .ti,ab,kw.	0
#18	neupogen .ti,ab,kw.	325

#19	neutromax.ti,ab,kw.	1
#20	neutroval.ti,ab,kw.	1
#21	nivestim.ti,ab,kw.	31
#22	nupogen.ti,ab,kw.	2
#23	ratiograstim.ti,ab,kw.	18
#24	religrast.ti,ab,kw.	0
#25	filgrastim.ti,ab,kw.	2483
#26	"filgrasti*" .ti,ab,kw.	2506
#27	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 27	3814
27	3 and 26	1588

COCHRANE 6.11.2015 - filgrastym w leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Neutropenia] explode all trees	1480
#2	MeSH descriptor: [Febrile Neutropenia] explode all trees	11
#3	#11 or #12	1489
#4	"neutropaenia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#5	"neutropenia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6248
#6	"febrile":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3576
#7	"neutropenia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6248
#8	#16 and #17	2039
#9	#13 or #14 or #15 or #18	6270
#10	filgrastim (Word variations have been searched)	689
#11	accofil:ti,ab,kw or biofigran:ti,ab,kw or biograstim:ti,ab,kw or filgrastim hexal:ti,ab,kw or filgrastim ratiopharm:ti,ab,kw or grafeel:ti,ab,kw or gran:ti,ab,kw granulokine:ti,ab,kw or grasin:ti,ab,kw or grastofil:ti,ab,kw or grimatin:ti,ab,kw or neopogen:ti,ab,kw or neutroma:ti,ab,kw or neupogen:ti,ab,kw or neutromax:ti,ab,kw or neutroval:ti,ab,kw or nivestim:ti,ab,kw or nupogen:ti,ab,kw or ratiograstim:ti,ab,kw or religrast:ti,ab,kw	41
#12	"filgrastim":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	632
#13	#25 or #26 or #20	707
#14	#27 and #19	244