



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60



Analiza problemu decyzyjnego dla
lipegfilgrastymu (Lonquex[®]) stosowanego
w celu skrócenia czasu trwania neutropenii
i zmniejszenia częstości występowania
neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów
leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu
nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej
białaczki szpikowej i zespołów
mielodysplastycznych)





©

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Raport wykonano na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska*

SPIS TREŚCI

[REDACTED]	5
1. INDEKS SKRÓTÓW	6
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	10
2.1.1. Populacja	10
2.1.1.1. Problem zdrowotny	12
2.1.1.2. Aktualna polska praktyka kliniczna [4, 5]	20
2.1.1.3. Zagraniczne rekomendacje kliniczne	23
2.1.2. Interwencja oceniana [1, 64]	27
2.1.2.1. Wskazania do stosowania	27
2.1.2.2. Dawkowanie	27
2.1.2.3. Przeciwwskazania, przedawkowanie	29
2.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Lonquex®	29
2.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji	30
2.1.2.6. Decyzje refundacyjne	31
2.1.3. Interwencja alternatywna	31
2.1.3.1. Pegfilgrastym (Neulasta®) [43]	33
2.1.3.2. Filgrastym (Neupogen®, Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®) [44, 45, 46, 47, 48]	36
2.1.3.3. Lenograstym (Granocyte 34®) [49, 50]	39
2.1.4. Efekty zdrowotne	41
2.1.5. Typ badania	42
3. ZAŁĄCZNIKI	43
3.1. Podsumowanie	43
3.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce [13]	44
4. SPIS TABEL	52
5. PIŚMIENNICTWO	53

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1. INDEKS SKRÓTÓW

ALL	ostra białaczka limfoblastyczna
AML	ostra białaczka szpikowa
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BMI	indeks masy ciała (<i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAHTA	<i>Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CL_R	klirens nerkowy
CLL	przewlekła białaczka limfatyczna
CML	przewlekła białaczka szpikowa
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CTC AE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
CTH	chemioterapia
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
d	doba
DACEHTA	<i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i>

DAHTA	<i>Danish Health and Medicine Authority</i>
DHMA	<i>Danish Health and Medicines Authority</i>
DSN	czas trwania ciężkiej neutropenii (<i>duration of severe neutropenia</i>)
DVSN	czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii (<i>duration of very severe neutropenia</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Medyczna (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>ang. European Society for Medical Oncology</i>)
EORTC	<i>Europejska Organizacja Badań i Leczenia Nowotworów</i>
EORTC QLQ C30	kwestionariusz jakości życia utworzony przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ BR23	kwestionariusz jakości życia pacjentek z nowotworem piersi utworzony przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>)
etc.	i tak dalej (<i>et cetera</i>)
FIL	filgrastym
G-CSF	ludzki czynnik wzrostu granulocytów (<i>granulocyte-colony stimulating factors</i>)
GM-CSF	czynniki stymulujące kolonie granulocytów i makrofagów (<i>granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>)
GN	gorączka neutropeniczna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
h	godzina (<i>hour</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>

i.v.	dożylnie
LA G-CSF	długo działające czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów
LEN	lenograstym
LIPEGF	lipegfilgrastym
MDS	zespół mielodysplastyczny
min.	minuta
mL	mililitr (10^{-3} L)
ms	milisekunda (10^{-3} s)
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	<i>Narodowy Fundusz Zdrowia</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
np.	na przykład
MASCC	Międzynarodowe Stowarzyszenie Wspomagającego Leczenia Nowotworów (<i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PBSCT	przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej
PEG	glikole polietylenowe
PEGF	pegfilgrastym
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)

PL	placebo
p.o.	doustnie
PUO	Polska Unia Onkologii
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pts	pacjenci
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
r.ż.	rok życia
SA G-CSF	krótko działające czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów
s.c.	podskórnice
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
vs	<i>versus</i>
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ww.	wyżej wymienione

2. PROBLEM DECYZYJNY

2.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla preparatu Lonquex® (lipegfilgrastym) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania we wskazaniu klinicznym „skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)” (tj. we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Lonquex® [1]).

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza standardów i wytycznych postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Lonquex®). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

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

2.1.1. Populacja

Populacja docelowa

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci poddani chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (za wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku Lonquex® [1].

Liczebność populacji docelowej została przeprowadzona w analizie wpływu na budżet [51] z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).

Tabela 1
Liczba pacjentów stosujących leki G-CSF w okresie 2012-2013 [51]

Produkt leczniczy	Substancja czynna	EAN	Lek dostępny w aptece na receptę: liczba pacjentów		Lek stosowany w ramach chemioterapii: liczba pacjentów	
			2012	2013	2012	2013
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	FIL	5909990312214	10	13	172	36
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	FIL	5909990830510	426	346	126	85
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	FIL	5909990830619	872	763	213	150
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5ml	FIL	5909990904778	1	15	5	26
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5ml	FIL	5909990904808	2	18	38	114
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	FIL	5909990904747	nd*	nd*	0	0
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	FIL	5909990739387	293	453	47	46
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	FIL	5909990739448	815	1 293	159	210
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln. j/ml	FIL	5909990687763	410	496	144	138
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln. j/ml	FIL	5909990687800	1 301	1 422	377	248
Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	LEN	5909990742059	3	2	7	5
Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	LEN	5909990742066	250	147	78	66
Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml	PEGF	5909990007523	6 006	6 687	959	727
Łącznie liczba pacjentów stosujących SA G-CSF			4 383	4 967	1 367	1 124
Łącznie liczba pacjentów stosujących LA G-CSF			6 006	6 687	959	727
Łącznie liczba pacjentów stosujących			10 389	11 654	2 326	1 851
Udział w łącznej liczbie pacjentów: SA G-CSF			42%	43%	59%	61%
Udział w łącznej liczbie pacjentów: LA G-CSF			58%	57%	41%	39%
Zestawienie zbiorcze						
Rok			2012	2013		
Łącznie liczba pacjentów stosujących SA G-CSF			5 749	6 092		
Łącznie liczba pacjentów stosujących LA G-CSF			6 965	7 413		
Łącznie liczba pacjentów stosujących			12 715	13 505		
Udział w łącznej liczbie pacjentów: SA G-CSF			45%	45%		
Udział w łącznej liczbie pacjentów: LA G-CSF			55%	55%		

Skróty: FIL – filgrastym, LEN – lenograstym, PEGF – pegfilgrastym; SA G-CSF – krótko działające czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (filgrastym, lenograstym), LA G-CSF – długo działające czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (pegfilgrastym);

* lek nie znajduje się w Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Oszacowana roczna liczba pacjentów, u których stosuje się G-CSF wynosi około 13-13,5 tys. z czego u 7-7,5 tys. stosowane są długo działające G-CSF. Pacjenci stosujący długo działające G-CSF stanowią populację docelową dla stosowania lipegfilgrastymu (długo działający G-CSF) [51].

2.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Neutropenia oznacza stan patologiczny polegający na zmniejszeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) poniżej dolnej granicy normy, czyli $< 1500/\mu\text{l}$ ($\text{ANC} < 1,5 \times 10^9/\text{l}$) [2, 3]. Jak uważa część autorów istotne z klinicznego punktu widzenia jest jednak zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1000/\mu\text{l}$, co odpowiada nasileniu objawu do III stopnia według klasyfikacji CTC AE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Event*) [4]. Określenie „agranulocytoza” zwykle jest używane, jeżeli liczba neutrofilii jest mniejsza od $100/\mu\text{l}$, co się wiąże ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia zakażeń [2, 4, 5].

Zgodnie z klasyfikacją CTC wyróżniono 4 stopnie neutropenii [52]:

- 1 stopień: $\text{ANC} < 2,0 \times 10^9/\text{l}$;
- 2 stopień - $\text{ANC} < 1,5 \times 10^9/\text{l}$;
- 3 stopień - $\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$;
- 4 stopień - $\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Prawidłowa liczba neutrofilii we krwi obwodowej (liczba leukocytów x % neutrofilii i granulocytów obojętnochłonnych z jądrem pałeczkowatym) u osób rasy białej wynosi $1500/\mu\text{l}$ i jest nieco niższa u osób rasy czarnej (około $1200/\mu\text{l}$) [6].

Neutropenia 2. i 3. stopnia CTC predysponuje do zakażeń, które mogą szybko postępować i stanowić zagrożenie dla życia [2, 3]. Neutropenia u chorych na nowotwory powstaje najczęściej wskutek mielotoksycznego oddziaływania chemioterapii (60–80%) i radioterapii, jak również w wyniku naciekania szpiku kostnego (nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego oraz niektóre guzy łagodne), w przebiegu zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych) [2, 10].

Powikłaniem neutropenii jest gorączka neutropeniczna. Według najczęściej stosowanej definicji Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*European Society of Medical Oncology, ESMO*) diagnozę gorączki neutropenicznej (GN) ustala się gdy dochodzi do:

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

Definicja gorączki neutropenicznej wg wytycznych *Infectious Disease Society of America* (IDSA) jest podobna do wytycznych ESMO (wymagane jest również spełnienie dwóch warunków):

- temperatura w jamie ustnej $\geq 38,5^\circ\text{C}$ utrzymująca się ≥ 1 h oraz
- liczby neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ (lub przewidywany spadek do $< 500/\mu\text{l}$ w ciągu 48 h).

Część autorów rozszerza kryteria gorączki i uznaje, że kryterium wystarczającym jest ciepłota ciała w pojedynczym pomiarze większa niż $38,5^\circ\text{C}$ lub większa od $38,0^\circ\text{C}$ w przypadku jej stwierdzenia w 2 pomiarach oddzielonych przynajmniej 1h [4, 5].

Zgodnie z wersją 4.0 CTC AE, kryteria GN obejmują [4, 5]:

- zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1000/ μ l oraz
- gorączkę (ciepłota ciała w pojedynczym pomiarze $>38,3^{\circ}\text{C}$ lub $>38,0^{\circ}\text{C}$ stwierdzona w 2 pomiarach oddzielonych przynajmniej 1 h).

Gorączka neutropeniczna jest objawem niepożądanym co najmniej w III stopniu nasilenia. W sytuacji zagrożenia życia i konieczności pilnej interwencji medycznej GN przypisuje się IV stopień [4, 5].

Epidemiologia i patogeneza

Neutropenia należy do najczęstszych powikłań chemioterapii przeciwnowotworowej (60-80%) i jest najważniejszym czynnikiem, który ogranicza możliwość jej stosowania [2, 10]. Ryzyko wystąpienia neutropenii u chorych po raz pierwszy poddawanych chemioterapii wynosi 25-40% i zależy od charakterystyki leczonej grupy, indywidualnych czynników ryzyka, rozpoznania oraz zastosowanego leczenia [3, 7, 8]. W wypadku chorych wcześniej leczonych mielotoksycznymi schematami chemioterapii ryzyko wystąpienia neutropenii szacuje się niemal na 100% [7, 8].

A zatem, u niemal wszystkich osób otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do wystąpienia różnego stopnia neutropenii (najczęściej bez towarzyszących objawów i konieczności leczenia). Istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście wskazań do profilaktyki czynnikami wzrostu granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factors*, G-CSF), ma natomiast ryzyko wystąpienia GN, które przede wszystkim zależy od rodzaju stosowanej chemioterapii (CTH). Poza rodzajem i dawkami leków mają znaczenie także linia stosowanej CTH, wiek i stan sprawności ogólnej chorego, obecność schorzeń współistniejących i stopień zaawansowania nowotworu [4, 5].

Ryzyko wystąpienia neutropenii u chorych, u których wyjściowo nie występuje, zwiększa się w miarę podawania kolejnych cykli chemioterapii i z jednej strony ogranicza w czasie właściwe podanie chemioterapii, a z drugiej wiąże się z zagrażającymi życiu zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi [9]. Wystąpienie neutropenii wiąże się z koniecznością wydłużania czasu leczenia (wydłużanie przerwy pomiędzy cyklami), redukcji dawek leków, obniżeniem całkowitej dawki planowanej i w konsekwencji obniżeniem szansy uzyskania wyleczenia trwałego lub zmniejszeniem efektu terapeutycznego. Innym powikłaniem neutropenii jest ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, będącej stanem bezpośredniego zagrożenia życia [3].

Częstość i stopień nasilenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej chorych poddanych chemioterapii zależy od: zastosowanego schematu chemioterapii, liczby, rodzaju i dawek cytostatyków, stosowanych innych metod leczenia (radioterapia), wydolności układu szpikowego, przebytych uprzednio epizodów neutropenii lub gorączki neutropenicznej. Ryzyko zależne jest również od rodzaju nowotworu, stopnia zaawansowania klinicznego, wieku, płci, stopnia sprawności fizycznej, stanu odżywienia i chorób współistniejących [3].

Ponadto, w przypadku nowotworowego zajęcia szpiku (szczególnie częstego w nowotworach krwi) jest składową wyjściowego obrazu chorobowego. W przypadku tych ostatnich chorych ryzyko wystąpienia neutropenii po chemioterapii wynosi 100%, a u innych zależnie od mielotoksyczności stosowanej chemioterapii wynosi od 100% do niemal zera, ale zwykle kilkadziesiąt procent [9].

Istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście wskazań do profilaktyki czynnikami wzrostu granulocytów ma natomiast ryzyko wystąpienia GN, które przede wszystkim zależy od rodzaju stosowanej chemioterapii (CTH) (tabela 1). Poza rodzajem i dawkami leków mają znaczenie także linia stosowanej CTH, wiek i stan sprawności ogólnej chorego, obecność schorzeń współistniejących i stopień zaawansowania nowotworu [4, 5]. Gorączka neutropeniczna występuje u 10-50% chorych z neutropenią w przebiegu guzów litych i u >80% chorych z neutropenią w przebiegu leczenia układu krwiotwórczego [2]. Należy również podkreślić fakt, iż tylko u 20-30% chorych udaje się zidentyfikować odpowiedzialny patogen. Najczęściej są to ziarenkowce (Cocci) Gram-dodatnie oraz pałeczki (Bacteria) Gram-ujemne niefermentujące [2].

Tabela 2.
Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej związane z wybranymi schematami CTH [4, 5]

Częstość GN	Rozpoznanie	Schematy CTH
> 20%	Rak piersi	TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid), AT (doksorubicyna, docetaksel)
	Rak żołądka	DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)
	Chłoniaki	BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, cisplatyna, etopozyd)
	Guzy zarodkowe	VeIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna)
	Drobnokomórkowy rak płuca	Topotekan
	Mięsaki tkanek miękkich	MAID (doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna)
10–20%	Rak piersi	AC » T (100 mg/m ²) (doksorubicyna, cyklofosfamid » docetaksel), CEF (cyklofosfamid, epirubicyna, fluorouracyl)
	Rak żołądka	ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl), ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina)
	Chłoniaki	R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
	Guzy zarodkowe	BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna)
	Drobnokomórkowy rak płuca	PE (cisplatyna, etopozyd), CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna)
	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Docetaksel
	Rak jajnika	Topotekan
	Rak pęcherza moczowego	M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)
	Rak narządów głowy i szyi	TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)
	Mięsaki tkanek miękkich	Ifosfamid (9 g/m ²)
< 10%	Rak piersi	CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl), AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), docetaksel (75 mg/m ²), FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid)
	Rak żołądka	EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina), trastuzumab + PF (cisplatyna, fluorouracyl)
	Rak jelita grubego	FOLFIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, irynotekan), FOLFOX (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna), CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna), FOLFOXIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna, irynotekan), kapecytabina, LVFU2 (folinian wapniowy, fluorouracyl)

Częstość GN	Rozpoznanie	Schematy CTH
	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PN (cisplatyna, winorelbina), PG (cisplatyna, gemcytabina), cisplatyna z pemetreksedem, pemetreksed
	Rak jajnika	Karboplatyna z paklitakselem
	Guzy zarodkowe	GP (gemcytabina, paklitaksel), GO (gemcytabina, oksaliplatyna)
	Rak gruczołu krokowego	Docetaksel z prednizonem
	Rak pęcherza	PG (cisplatyna, gemcytabina)
	Rak narządów głowy i szyi	PF (cisplatyna, fluorouracyl)
	Mięsaki tkanek miękkich	Doksorubicyna (75 mg/m ²)

Uwaga: częstość występowania GN zależy od intencji leczenia (uzupełniająca lub paliatywna) oraz linii CTH. W tabeli na ogół opierano się na wynikach badań III fazy, ale podane wartości powinny być traktowane orientacyjnie (zwłaszcza schematy cechujące się ryzykiem wystąpienia GN < 10%, dla których w pewnych sytuacjach ryzyko może być większe)

Najczęstszą przyczyną neutropenii u chorych na nowotwory są zaburzenia wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych w szpiku kostnym wskutek mielotoksycznego działania leków cytotoksycznych, które zależy od dawki. Okres wystąpienia największego zmniejszenia liczby granulocytów jest nazywany *nadirem* – zwykle występuje on po 7–14 dobach od zastosowania CTH, ale w przypadku niektórych leków (pochodne nitrozomocznika) może się pojawić nawet po kilku tygodniach [4, 5].

Neutropenia może być wynikiem terapeutycznego napromieniania dużych obszarów szpiku kostnego lub wyparcia prawidłowych komórek hematopoetycznych przez komórki nowotworowe. Znacznie rzadziej występuje neutropenia polekowa niezależna od dawki (np. po fenylobutazonie), w związku z powstawaniem autooprzeciwiań lub z niedoboru witaminy B12 bądź kwasu foliowego [4, 5].

Podsumowując, częstość i nasilenie neutropenii oraz wystąpienie gorączki neutropenicznej (GN) zależą od wielu czynników:

- związanych z leczeniem: rodzaj schematu chemioterapii, czyli liczba, jakość i dawki stosowanych cytostatyków, częstotliwość leczenia, stosowanie radioterapii, częstość neutropenii i GN po wcześniejszych terapiach oraz przed leczeniem, zdolność regeneracyjna szpiku;
- związanych z rodzajem nowotworu: jego zaawansowaniem, ewentualnym nacieczeniem szpiku;
- związanych z osobą chorego: zaawansowany wiek, stan odżywienia, współistniejące infekcje, choroby towarzyszące – przewlekła obturacyjna choroba płuc, schorzenia układu sercowo – naczyniowego, choroby metaboliczne, zaburzenia czynności wątroby [7, 10].

Czynniki etiologiczne zakażeń w przebiegu neutropenii

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

bakteriemia. Objawy zakażenia u chorych z neutropenią, zwłaszcza na początku, mogą być skąpe lub nietypowe, a najważniejszym spośród nich jest gorączka. Zakażenia występują u około połowy chorych z GN, a u około 25% stwierdza się bakterię. Konsekwencją bezobjawowej neutropenii może być zmniejszenie intensywności leczenia w wyniku opóźnienia zastosowania kolejnego cyklu CTH i/lub zmniejszenia dawek leków. Wykazano, że u niektórych chorych wspomniana sytuacja może zmniejszać skuteczność leczenia [4].

W grupie około 750 chorych z GN o niskim ryzyku powikłań udokumentowano mikrobiologicznie zakażenie u 21%. Bakterię stwierdzono w 58% przypadków (12% ogółu chorych z GN), a infekcje dróg moczowych – w 25% (5% wszystkich chorych). U 49% chorych przyczyną zakażenia były bakterie Gram-dodatnie (najczęściej *Staphylococcus* koagulazo-ujemny, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*), u 36% chorych wyizolowano bakterie Gram-ujemne (najczęściej *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*), a u 15% osób etiologia infekcji była mieszana. W niewyselekcjonowanej grupie niemal 2500 chorych z GN (w tym 17% poddawanych intensywnej CTH z powodu ostrej białaczki) bakterię stwierdzono 2-krotnie częściej (23% chorych), a przyczyną u większości chorych były również bakterie Gram-dodatnie (najczęściej koagulazo-ujemny *Staphylococcus*) [4, 5].

Diagnostyka

W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub klinicznie jawnego zakażenia konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki w celu identyfikacji przyczyny i umiejscowienia zakażenia oraz oceny ryzyka wystąpienia powikłań [10].

Wstępna diagnostyka powinna obejmować następujące elementy [4, 5, 10]:

- wywiad, który powinien umożliwiać uzyskanie informacji na temat: nowotworu, terminu i dawek leków ostatniego cyklu CTH, współwystępujących chorób, wcześniejszych epizodów gorączki lub infekcji, stosowanych leków m.in. antybiotyków, wyników badań mikrobiologicznych, towarzyszących objawów mogących wskazywać umiejscowienie zakażenia (np. kaszel, zaburzenia w oddawaniu moczu, biegunka, ból gardła), alergii na leki;
- ocenę stanu ogólnego i stopnia sprawności
- badania przedmiotowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na okolice i narządy stanowiące często umiejscowienie zakażeń w trakcie neutropenii (układ pokarmowy, skóra, płuca, zatoki oboczne nosa, uszy, okolice wkluc i instalacji cewników naczyniowych);
- badanie morfologii krwi z rozmazem (bezwzględna liczba granulocytów);
- ocenę czynności nerek i wątroby;
- badanie moczu;
- posiewy krwi (zdecydowanie zaleca się pobranie krwi przynajmniej z 2 miejsc do osobnych próbek; jeżeli jest założony cewnik do żyły centralnej, to 1 pobranie musi zostać dokonane z cewnika);

- posiewy materiału pobranego z okolic, w których podejrzewa się zakażenie (rutynowe wykonywanie posiewów materiału z okolic niezmienionych nie jest uzasadnione);
- rentgenografię klatki piersiowej w przypadku klinicznych podejrzeń zakażenia w płucach.

Ocena ryzyka powikłań i zgonu

- Duże ryzyko – przewidywana długotrwała (> 7 dni) oraz głęboka neutropenia ($ANC \leq 100/\mu l$) i/lub istotne klinicznie powikłania: niestabilność hemodynamiczna, zapalenie błon śluzowych uniemożliwiający połykanie lub powodujący biegunkę, objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty), nowe objawy neurologiczne, każde zakażenie związana z cewnikiem naczyniowym, zapalenie płuc, niewydolność wątroby i nerek [2];
- Małe ryzyko – pozostali chorzy [2].

Alternatywnie można zastosować system punktacji zaproponowany przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Wspomagającego Leczenia Nowotworów (ang. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), który stworzył praktyczną skalę oceny ryzyka związanego z omawianym powikłaniem na podstawie analizy przebiegu GN w grupie ponad 1000 chorych z różnymi nowotworami (tabela 2). U chorych z niskim ryzykiem w skali MASCC (≥ 21 pkt.) częstość występowania poważnych powikłań neutropenii wynosi 6% (prawdopodobieństwo zgonu: 1%). Jeżeli liczba punktów jest mniejsza od 21, to ryzyko poważnych powikłań wynosi aż 39% (ryzyko zgonu: 14%). Skala MASCC ze względu na swoją prostotę i łatwość stosowania jest często wykorzystywana w praktyce klinicznej do oceny ryzyka towarzyszącego GN [4, 5].

Tabela 3.
Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej według MASCC [2, 4, 5]

Cecha		Punkty
Objawy kliniczne zależne od nowotworu lub współistniejących schorzeń	Brak objawów lub o niewielkim nasileniu	5
	Objawy o umiarkowanym nasileniu	3
Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg (bez hipotensji)		5
Nieobecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc		4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny, jeżeli nie było wcześniej zakażenia grzybiczego		4
Nieobecność stanu odwodnienia		3
Wystąpienie objawów poza szpitalem		3
Wiek < 60 lat		2

Sumuje się punkty przypisywane poszczególnym cechom. Jeżeli objawy kliniczne są znaczne, to nie przyznaje się za cechę punktów. Maksymalna i możliwa liczba punktów wynosi 26. Niskie ryzyko powikłań występuje w przypadku liczby punktów ≥ 21 .

Jeżeli wystąpi bakteremia, pogarsza ona rokowanie. U osób z jałowymi posiewami krwi poważne powikłania dotyczą 10% (zgon: 3%), podczas gdy u chorych z bakterią ryzyko wynosi odpowiednio 21% i 10%. Śmiertelność w przebiegu GN z bakterią zależy od rodzaju patogenu. Śmiertelność związana z bakteriami wywołanymi drobnoustrojami Gram-dodatnimi

i Gram-ujemnymi wynosi odpowiednio około 5% i około 20%. Uwzględnienie etiologii bakteriami wnosi dodatkową wartość rokowniczą do skali MASCC, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań (tabela 3). Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Śmiertelność chorych z gorączką neutropeniczną i bakteriami w zależności od rodzaju patogenu oraz ryzyka według skali MASCC [4, 5]

Liczba punktów MASCC	Śmiertelność (%)	
	Gram-dodatnie	Gram-ujemne
≥ 21	2	6
15-20	6	23
< 15	28	43

Wydłużenie czasu trwania neutropenii i prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia przedstawia się następująco: do 7 dni – około 23% chorych, po 14 dniach – około 40% chorych, po 21 dniach – około 60% chorych, po 5-6 tygodniach – niemal 100% chorych. Śmiertelność z powodu zakażeń w przebiegu neutropenii mieści się w granicach 5–30%. Wytyczne ESMO z 2009 r. podają, że śmiertelność z powodu gorączki neutropenicznej kształtuje się na poziomie 5% u chorych z rozpoznaniem guzów litych (1% w podgrupie pacjentów z grupy niskiego ryzyka) oraz 11% w przypadku niektórych nowotworów hematologicznych. Wystąpienie neutropenii przekłada się na wysokie koszty leczenia, natomiast nasilona lub długotrwała neutropenia prowadzi do pogorszenia jakości życia chorych [8].

Leczenie

Leczenie neutropenii polega na stosowaniu cytokin stymulujących (G-CSF lub GM-CSF) i w uzasadnionych przypadkach przetaczaniu koncentratu granulocytarnego.

1. Czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w ustroju jest produkowany i wydzielany przez monocyty, makrofagi, komórki nabłonka i fibroblasty pod wpływem interleukiny 1, endotoksyn i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α). W leczeniu stosuje się ludzkie rekombinowane G-CSF (rhG-CSF): „naturalne” (filgrastym, lenograstym) i zmodyfikowany przez przyłączenie cząsteczki glikolu polietylenowego (pegylowany filgrastym – pegfilgrastym). G-CSF stymuluje proliferację i różnicowanie ukierunkowanych komórek krwiotwórczych linii granulocytowej. Wywiera także działanie przeciwzapalne i immunoregulujące. Kilka godzin po podaniu G-CSF we krwi obwodowej wzrasta liczba neutrofilów oraz pojawiają się formy mniej zróżnicowane. Liczba leukocytów zaczyna spadać w ciągu 4-7 dni od zaprzestawania podawania leku. G-CSF skraca okres neutropenii po chemioterapii, co skutkuje krótszymi hospitalizacjami, mniejszą częstością udokumentowanych zakażeń i mniejszą liczbą dni leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Nie udowodniono jednak, aby G-CSF zmniejszał śmiertelność z powodu zakażeń, zwiększał skuteczność antybiotykami lub wydłużał całkowity czas życia chorych poddanych chemioterapii. Dawkowanie G-CSF: 5 μ g/kg mc./d s.c. zwykle od 24-72 h po zakończeniu chemioterapii do uzyskania bezwzględnej liczby neutrofilów 5000-10 000/ μ l. Pegfilgrastym

stosowany w dawce 6 mg s.c. u dorosłych, po 24 h po zakończeniu chemioterapii z zachowaniem co najmniej 14-dniowej przerwy do kolejnej planowanej chemioterapii. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zalicza się ból kości (zwykle ustępuje po 2-3 dniach stosowania G-CSF lub po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych), objawy rzekomo grypowe (występują rzadziej niż po podaniu GM-CSF), wyjątkowo odczyn anafilaktyczne.

2. Czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) w ustroju produkowany w wydzielany przez limfocyty T, monocyty, makrofagi, komórki śródbłonna, fibroblasty i komórki mięśni gładkich. Stymuluje proliferację, różnicowanie i dojrzewania komórek macierzystych krwiotworzenia oraz komórek prekursorowych linii mielopoetycznych, a ponadto pobudza czynność dojrzałych neurofilów, eozynofilów i monocytów. Stosuje się preparaty ludzkiego rekombinowanego GM-CSF (molgramostym, regramostym i sargramostym). Wskazania są takie same jak dla G-CSF. Dawkowanie: 250 µg/m²/d s.c.
3. Zalecenia dotyczące stosowanie G-CSF lub GM-CSF u chorych poddawanych chemioterapii lub radioterapii (wg ASCO 2006, EORTC 2010, IDSA 2010):
 - Stosowanie profilaktyczne (przed wystąpieniem neutropenii) zaleca się: u chorych otrzymujących leczenie związane z ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej ≥20%; u chorych, u których istnieją dodatkowe czynniki ryzyka zakażeń (np. już istniejąca neutropenia w przebiegu nowotworu złośliwego; wcześniej przebyta intensywna chemioterapia lub radioterapia; wystąpienie neutropenii po wcześniejszej chemioterapii o podobnej jak obecna intensywności, powodujące opóźnienie lub konieczność zmniejszenia dawek chemioterapeutyków w kolejnych cyklach; zły stan ogólny: niedożywienie, upośledzenie odporności, zaawansowany nowotwór złośliwy, otwarte rany; wiek ≥65 lat, płeć żeńska, choroby współistniejące: POChP, cukrzyca, zakażenie HIV; stężenie hemoglobiny <12 g/dl);
 - Stosowanie lecznicze zaleca się: jako leczenie wspomagające intensywną chemioterapię np. u chorych poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku; u chorych z gorączką neutropeniczną o ciężkim przebiegu, niereagujących na właściwe leczenie przeciwdrobnoustrojowe lub obciążanych dodatkowymi czynnikami ryzyka zgonu (neutropenia <100/µl), zaawansowany nowotwór niepoddający się leczeniu, zapalenie płuc, inwazyjna grzybica, hipotensja, wstrząs septyczny, wiek >65 lat.
 - Nie zaleca się stosowania: u chorych z neutropenią bez gorączki neutropenicznej; u chorych z neutropenią i gorączką bez powikłań zagrażających życiu; u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową neutropenią wywołaną stosowaniem kinaz tyrozynowych.
 - W ostrej białaczce szpikowej podawanie G-CSF lub GM-CSF po chemioterapii indukcyjnej może być uzasadnione u chorych >55 r.ż.
 - Uzasadnione jest podawanie G-CSF w ciągu kilku pierwszych dni od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego ostrej białaczki limfoblastycznej.

- G-CSF (forma krótko- oraz długo działająca) lub GM-CSF są wskazane w celu mobilizacji komórek macierzystych przez PBSCT oraz przyspieszenia przyjęcia przeszczepu.

Podjmując decyzję o profilaktycznym (pierwotnym lub wtórnym) stosowaniu G-CSF lub GM-CSF, należy uwzględnić cel leczenia (wyleczenie lub znaczące wydłużenie życia) i konieczność zachowania intensywności dawkowania leków przeciwnowotworowych. W przypadku chemioterapii paliatywnej zaleca się raczej stosowanie mniej toksycznych schematów chemioterapii lub zmniejszenie dawki leku przeciwnowotworowego o 25%, albo wydłużenie odstępu między cyklami leczenia [2].

Podsumowując, zastosowanie rhG-CSF u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej może obejmować: profilaktykę pierwotną (stosowanie G-CSF bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii, przed wystąpieniem gorączki neutropenicznej); profilaktykę wtórną (zastosowanie G-CSF u chorych, u których po pierwszym cyklu chemioterapii wystąpiła FN); leczenie interwencyjne (w przypadku wystąpienia neutropenii z gorączką).

2.1.1.2. Aktualna polska praktyka kliniczna [4, 5]

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia dotyczące przedmiotowego wskazania w oparciu o wytyczne Polskiej Unii Onkologii z 2013 r. (PUO 2013). Poniższe zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i powinny być rozpatrywane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

Leczenie gorączki neutropenicznej

Sposób postępowania zależy od ryzyka towarzyszącego GN. Możliwe jest leczenie chorych w warunkach szpitalnych, krótkotrwałej hospitalizacji z kontynuacją terapii w warunkach ambulatoryjnych lub całkowicie ambulatoryjnych. Według zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), hospitalizacja jest konieczna, jeżeli:

- liczba punktów w skali MASCC jest mniejsza niż 21 lub
- występuje przynajmniej jedna z następujących cech:
 - GN wystąpiła w trakcie hospitalizacji,
 - współwystępują istotne choroby lub kliniczny stan jest niestabilny,
 - przewidywany czas trwania agranulocytozy (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 100/ μ l) wynosi przynajmniej 7 dni,
 - występują cechy niewydolności wątroby (AlAT lub AspAT 5 x powyżej górnej granicy normy),
 - występują cechy niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
 - stwierdza się progresję choroby nowotworowej lub brak całkowitej remisji u chorego na ostrą białaczkę,
 - występuje zapalenie płuc lub inne zakażenie istotne klinicznie,
 - jest stosowane leczenie alemtuzumabem,
 - stwierdza się zapalenie błon śluzowych w stopniach III lub IV.

Pozostali chorzy mogą być leczeni w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Na decyzję o całkowicie ambulatoryjnym postępowaniu znacząco wpływają również uwarunkowania organizacyjne i socjalne oraz psychologiczne (odległość od miejsca zamieszkania chorego do szpitala, zapewnienie szybkiego transportu chorego do ośrodka onkologicznego, łatwy kontakt telefoniczny z ośrodkiem onkologicznym, stopień odpowiedzialności chorego w realizacji zaleceń lekarza itp.).

Najważniejszym elementem leczenia chorych z GN jest empiryczna antybiotykoterapia szerokowidmowa, obejmująca potencjalnie najważniejsze patogeny i uwzględniać sytuację epidemiologiczną w ośrodku. W ramach leczenia wstępnego antybiotyki mogą być, w zależności od sytuacji klinicznej, stosowane pojedynczo lub w sposób skojarzony. W niektórych sytuacjach klinicznych zalecenia ulegają modyfikacjom; najważniejsze dotyczą:

- zapalenia płuc — zestaw poszerza się o lek aktywny wobec *Mycoplasma* (makrolid), a przy podejrzeniu etiologii *Pneumocystis* lekiem z wyboru jest kotrymoksazol;
- biegunki - do zestawu dodaje się metronidazol i wykonuje się badanie w kierunku *Clostridium difficile*;
- podejrzenia bakteriemii związanej z obecnością cewnika żylnego — zaleca się rozważenie włączenia glikopeptydu (np. wankomycyna). Bezwzględnie konieczne jest możliwie najszybsze uzyskanie rozpoznania mikrobiologicznego (wykonanie 2 posiewów próbek krwi pobranych jednocześnie z cewnika oraz z żyły obwodowej i zanotowanie czasu do uzyskania wyniku dodatniego). Czas do pojawienia się wzrostu bakterii, który jest krótszy dla próbki pobranej z cewnika przynajmniej o 2h w porównaniu z próbką pobraną z żyły obwodowej, wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na zakażenie związane z obecnością cewnika naczyniowego, który powinien zostać usunięty (zwłaszcza zakażenie *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* lub zakażenie tkanek miękkich wokół cewnika albo zakrzepica żylna);
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej lub miednicy — do zestawu jest dołączany metronidazol;
- zakażenia skóry — jest zalecane rozważenie dołączenia glikopeptydu;
- podejrzenia zakażenia wirusowego (pęcherzyki na błonach śluzowych, półpasiec) — do zestawu jest dołączany acyklowir;
- podejrzenia zakażenia grzybiczego (martwicze owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej, cechy kandydozy jamy ustnej, bolesne połykanie) — należy wdrożyć diagnostykę mikrobiologiczną w kierunku grzybicy, a do zestawu dołączyć lek przeciwgrzybiczy (flukonazol);
- zakażenia u chorych w trakcie intensywnej CTH przebiegającej z masywnym uszkodzeniem błon śluzowych (większe ryzyko zakażeń paciorkowcami penicylinoopornymi) – należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia;
- zakażenia poprzedzonego profilaktyką chinolonami – należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia.

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

Dalsze postępowanie może być następujące: 1) ustąpienie gorączki + nieobecne cechy zakażenia + jałowy posiew krwi + liczba neutrofilii przynajmniej 500/ μ l (niskie ryzyko – kontynuacja antybiotykoterapii drogą doustną ewentualnie warunki ambulatoryjne; wysokie ryzyko – kontynuacja antybiotykoterapii drogą dożylną ewentualnie odstawienie aminoglikozydu; jeśli gorączka nie wystąpi przez kolejne 48 godzin – przerwanie antybiotykoterapii); 2) utrzymywanie się gorączki + nieobecne cechy zakażenia + jałowy posiew krwi: kontynuacja dotychczasowego leczenia do spełnienia warunków jak wyżej (antybiotykoterapię można również zakończyć, jeżeli liczba neutrofilii jest niższa od 500/ μ l i nie ma gorączki co najmniej przez 5–7 dni. Jeżeli mimo empirycznej antybiotykoterapii gorączka trwa 3–5 dni i z posiewów krwi nie wyizolowano patogenu bakteryjnego, należy rozważyć wdrożenie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku grzybów. Jest także zalecane wykonanie KT klatki piersiowej z objęciem wątroby i śledziony. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakażenia grzybiczego rozpoczyna się leczenie flukonazolem, itrakonazolem, worikonazolem lub amfoterycyną B); 3) identyfikacja patogenu: leczenie zgodne z antybiogramem (czas zależny od sytuacji klinicznej, na ogół \geq 10–14 dni, a w potwierdzonym zakażeniu grzybiczym – kilka tygodni); 5) utrzymywanie się gorączki + niestabilny stan chorego + brak identyfikacji patogenu: ponowne wykonanie badań dodatkowych i zmiana dotychczasowej antybiotykoterapii (dołączenie leku przeciugrzybiczego, dodanie glikopeptydu, zastosowanie karbapenemu, jeżeli wcześniej nie był stosowany) oraz konsultacja mikrobiologa szpitalnego.

Zdecydowanie nie jest zalecane rutynowe stosowanie G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy:

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

Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnosić korzyści z przetaczania granulocytów.

Zapobieganie neutropenii (profilaktyka wtórna i pierwotna)

Profilaktyka wtórna: w przypadku wystąpienia GN po CTH można od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki przy użyciu G-CSF. Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu CTH. Decyzja w znacznym stopniu zależy od intencji stosowanego leczenia, ponieważ u części chorych leczonych radykalnie zmniejszenie intensywności dawki może niekorzystnie wpływać na rokowanie (np. terapia uzupełniająca raka piersi, leczenie

niektórych typów chłoniaków) i wówczas wskazaniem do profilaktyki wtórnej może być nie tylko wystąpienie GN, ale także bezobjawowej neutropenii będącej przyczyną opóźnienia zastosowania kolejnych cykli CTH. Profilaktyczne stosowanie G-CSF nie jest wystarczającym postępowaniem w przypadku współwystępowania innych działań niepożądanych o istotnym znaczeniu (nie zmniejsza ryzyka ich wystąpienia). Stosowanie G-CSF (np. filgrastym) rozpoczyna się po 24–72 h od zastosowania CTH (dawka 5 µg/kg z zaokrągleniem do pełnej ampułki) podskórnie, codziennie, aż do momentu ustąpienia przewidywanego *nadiru* (zwykle $\geq 5-7$ dni) i uzyskania prawidłowej lub nieznacznie zmniejszonej, ale ustabilizowanej liczby neutrofilii (alternatywnie postać pegylowaną, czyli pegfilgrastym, w postaci 1 iniekcji 6 mg; pegfilgrastym nie może być stosowany, jeżeli cykle CTH są stosowane w odstępach < 14 dni).

Profilaktyka pierwotna: pierwotne postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu CTH. Pierwotna profilaktyka zmniejsza częstość występowania i skraca czasy trwania GN, antybiotykoterapii oraz hospitalizacji, a także zmniejsza ryzyko występowania zakażeń. Wymienione następstwa są wyraźne w przypadku częstszego niż 20% występowania GN w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast wpływu profilaktyki pierwotnej na zmniejszenie ryzyka zgonu, co jest niezależne od stopnia mielotoksyczności CTH.

Pierwotna profilaktyka jest przedmiotem kontrowersji, a ze względu na brak wpływu na umieralność ważną rolę w ustalaniu wskazań odgrywają analizy farmakoekonomiczne.

Powszechnie akceptowanym wskazaniem jest konieczność stosowania CTH o teoretycznym ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% i jest to wskazanie niezależne od innych czynników. Jeżeli zastosowanie CTH wiąże się z ryzykiem wystąpienia GN wynoszącym 10–20%, to wskazaniem do zastosowania profilaktyki pierwotnej może być obecność czynników ryzyka wystąpienia GN oraz jej powikłań (np. wiek > 65 rż., występowanie GN w trakcie wcześniej prowadzonej CTH, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku kostnym, przebyta RTH z objęciem dużego obszaru szpiku kostnego, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, płęć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby). Zastosowanie profilaktyki pierwotnej może być uzasadnione przy współistnieniu kilku spośród wymienionych czynników, zwłaszcza w przypadku leczenia o charakterze radykalnym. Zawsze należy rozważyć możliwości zmiany schematu CTH na mniej mielotoksyczny, odroczenia rozpoczęcia leczenia do czasu wyrównania stwierdzonych zaburzeń lub zredukowania dawek leków. W kwalifikowaniu chorych do profilaktyki pierwotnej duże znaczenie ma intencja leczenia (rzadziej stosowana pierwotna profilaktyka w postępowaniu paliatywnym). Stosowanie pierwotnej profilaktyki nie jest uzasadnione w przypadku schematów CTH o niskim ryzyku wystąpienia GN. Sposób stosowania G-CSF jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach wtórnej profilaktyki.

2.1.1.3. Zagraniczne rekomendacje kliniczne

Z uwagi na fakt, iż analizowaną interwencją (lipegfilgrastym – lek Lonquex®) jest lek od niedawna zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu nie został jeszcze uwzględniony w prezentowanych poniżej wytycznych postępowania klinicznego. Należy się jednak spodziewać, że zajmie on pozycję podobną jak inne preparaty z grupy G-CSF (filgrastym, pegfilgrastym, lenograstym).

Polские zalecenia dotyczące leczenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej u pacjentów onkologicznych zostały przedstawione w poprzednim rozdziale na podstawie wytycznych PUO z 2011 r. Natomiast, aktualne zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego dla ww. populacji pacjentów opublikowane zostały m.in. przez takie instytucje jak:

- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 2006, EORTC 2010) [53, 54];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2013) [55];
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2006 [56], ASCO 2012 [57]);
- *Great Manchester and Cheshire Cancer Network* (GMCCN 2009 [58], GMCCN 2011 [59]).

W poniższej tabeli przedstawione zostały aktualne wytyczne postępowania klinicznego dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tabela 5.
Przegląd zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego dla populacji pacjentów leczenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej u pacjentów onkologicznych

Kraj/Organizacja wydająca rekomendację	Zalecenia
<p>Europa: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 2006 [53], EORTC 2010) [54]</p>	<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi neutropenia indukowana chemioterapią należy do najczęstszych przyczyn śmiertelności poinfekcyjnej oraz często skutkuje zmniejszeniem intensywności dawki w leczeniu przeciwnowotworowym. Ma to wpływ na wyniki leczenia podejmowanego z myślą o uzyskaniu długotrwałych remisji lub przedłużeniu przeżycia.</p> <p>Według EORTC 2006 grupa preparatów G-CSF (filgrastym, lenograstym lub pegfilgrastym) jest rekomendowana jako preparaty o udowodnionej skuteczności w profilaktyce GN i jej powikłań. W zależności od ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej chorzy powinni otrzymywać G-CSF. Przy ryzyku powyżej 20% rekomendowano profilaktykę G-CSF. W grupie pośredniego ryzyka (10-20%) analizowano dodatkowe czynniki ryzyka, do których zaliczono: wiek > 65 lat, zły stan ogólny, upośledzenie odporności, zaawansowaną chorobę nowotworową, współistnienie otwartych ran lub czynnej infekcji, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, choroby układu krążenia, cukrzycę i neutropenię w wywiadzie. W przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka zalecano profilaktykę. W grypie małego ryzyka lub pośredniego bez dodatkowych czynników ryzyka nie zalecano profilaktycznego stosowania G-CSF.</p> <p>Obecnie EORTC 2010 rekomenduje się ocenę ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej przed każdym cyklem chemioterapii. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej w poprzednim cyklu wskazane jest podanie G-CSF przy kolejnym cyklu chemioterapii. Rekomenduje się profilaktykę w przypadku ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej > 20% oraz w grupie pośredniego z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Dodatkowe czynniki ryzyka określono jednak nadając im klasyfikację mówiącą o jakości dowodu naukowego. Najwyższy I pochodzi z randomizowanych badań i potwierdzony był w metaanalizach. Dane kliniczne wykazują podobną skuteczność filgrastymu, lenograstymu i pegfilgrastymu w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Określenie leku autorzy rekomendacji pozostawiają do wyboru lekarzowi prowadzącemu nie wykazując istotnych różnic w skuteczności stosowania uwzględniając leki bionastępcze, które zostały dopuszczone do używania w Europie oraz filgrastym w formie pegylowanej.</p>
<p>USA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) [55]</p>	<p>NCCN 2013: preparaty G-CSF zmniejszają ryzyko i czas trwania GN, ale ich koszt uniemożliwia ich rutynowe stosowanie u wszystkich pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ich zastosowanie u właściwie dobranych pacjentów może zwiększać efektywność kosztową. Jeśli ryzyko GN, oszacowane z uwzględnieniem typu nowotworu, rodzaju chemioterapii (standardowa, wysokiej dawki, intensywnej dawki), czynników związanych z pacjentem oraz celu terapii (lecnicza vs. paliatywna) przekracza 20%, u dorosłych pacjentów z guzami litymi i nowotworami pochodzenia pozaszpikowego w pierwszym cyklu chemioterapii rekomenduje się profilaktyczne zastosowanie CSF. Przy ryzyku 10-20%, wynikającym głównie z rodzaju chemoterapii należy zastosować inny schemat lub zmniejszyć dawkę. Przy ryzyku < 10% nie rekomenduje się zastosowania G-CSF. Profilaktykę wtórną stosuje się w przypadku odnotowania we wcześniejszym cyklu epizodu GN lub neutropenii wymagającej zmniejszenia dawki. Jeżeli we wcześniejszym cyklu odnotowano wystąpienie GN, a pacjent stosował profilaktycznie filgrastym lub sargramostym zaleca się dalsze stosowania G-CSF. Natomiast, jeżeli pacjent otrzymywał profilaktykę pegfilgrastymem nie zaleca się dalszego stosowania G-CSF. Panel NCCN zaleca stosowanie w terapii GN filgrastymu oraz sargramostymu (pegfilgrastym niezalecany) jedynie w obecności czynników ryzyka komplikacji związanych z infekcjami (sepsa, wiek ≥ 65 lat, ANC < 100µL, przewidywana neutropenia >10 dni, zapalenie płuc lub inne udokumentowane infekcje, inwazyjna infekcja grzybicza, hospitalizacja, wcześniejszy epizod GN).</p>

Kraj/Organizacja wydająca rekomendację	Zalecenia
<p>USA: American Society of Clinical Oncology (ASCO 2006 [56], ASCO 2012 [57])</p>	<p>ASCO 2006 podkreśla konieczność wyboru schematów chemioterapii o wysokiej skuteczności i możliwie niskim ryzyku GN, jeśli są takie dostępne. G-CSF (m.in. filgrastym, pegfilgrastym) w pierwotnej profilaktyce są zalecane u pacjentów z ryzykiem GN > 20%, w chemioterapii gęstej dawki (jeśli efektywność tego schematu poparta jest dowodami, np. w NHL, raku sutka) oraz u pacjentów w wieku > 65 lat, stosujących chemioterapię leczniczą. Profilaktykę wtórną zaleca się, gdy zmniejszenie dawki chemioterapii może wpłynąć na wynik leczenia. Postępowaniem standardowym jest zmniejszenie dawki lub opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii. G-CSF nie stosuje się w leczeniu neutropenii bez gorączki, zastosowanie w GN jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem komplikacji związanych z infekcjami, np. spodziewanym czasem trwania neutropenii > 10 dni oraz jej dużym nasileniem (< 0,1x10⁹/L), sepsą, zapaleniem płuc niekontrolowaną chorobą podstawową.</p> <p>ASCO 2012: profilaktyka przeciwbakteryjna i przeciwgrzybiczna jest tylko zalecana u pacjentów z liczbą neutrofilii < 100 µL przez > 7 dni, chyba że obecne są inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań i zgonu. Hospitalizacja jest standardem w leczeniu epizodów gorączki neutropenicznej; wybrani pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie. Pacjenci z GN powinni otrzymać empiryczną terapię przeciwbakteryjną oraz być monitorowani przez co najmniej 4 godziny celem określenia czy leczenie ma odbywać się w sposób ambulatoryjny czy szpitalny. Zalecane leki w terapii empirycznej to doustne fluorochinolony + amoksylicyna / kwas klawulanowy (lub + klindamycyna, w przypadku uczulenia na penicylinę) chyba, że profilaktyka fluorochinolonom była stosowana przed wystąpieniem GN.</p>
<p>Wielka Brytania: Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN 2009 [58], GMCCN 2011 [59])</p>	<p>Rekomendacja GMCCN 2009 odwołuje się do wytycznych ASCO i BSH, podaje 40% próg ryzyka GN jako kryterium decyzyjne profilaktycznego zastosowania G-CSF. Podkreśla konieczność zachowania ostrożności u pacjentów z białaczką lub stanem przedbiałaczkowym oraz monitorowania wielkości śledziony. Przy pierwszym wystąpieniu wskazań do zastosowania G-CSF, rekomenduje się codzienne podanie przez 5 dni. Przy braku skuteczności w kolejnych cyklach podaje się pegfilgrastym. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów, u których wcześniejsza chemioterapia wymagała przedłużonego podawania G-CSF (> 7 dni) lub u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca/chłoniaka, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, gdy G-CSF podawany codziennie ma znaczne działania uboczne (przykładowo nietolerowalny ból kości).</p> <p>GMCCN 2011: preparaty G-CSF tj. lenograstym i filgrastym oraz niedawno wprowadzony preparat biopodobny Zarzio®, który zastąpił ratiograstym są klinicznie równoważne.</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rekomendacja GMCCN 2011 odwołuje się do wytycznych BSH, które określają próg wysokiego ryzyka GN na poziomie ≥ 40% jako kryterium decyzyjne profilaktycznego zastosowania G-CSF oraz wytycznych ASCO i EORTC, według których do profilaktyki G-CSF kwalifikują się pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia GN > 20%. GMCCN 2011 rekomenduje zastosowanie G-CSF (krótco działających lub pegfilgrastymu) przy ryzyku powyżej 20%. W grupie pośredniego ryzyka (10-20%) profilaktyka G-CSF niezalecana chyba, że wystąpią dodatkowe czynniki ryzyka (zaleca się wtedy codzienne podawanie preparatu Zarzio® przez 7 dni; dzienna dawka ustalona na podstawie masy ciała; rozważenie pegfilgrastymu jedynie w sytuacji, gdy codzienne podawanie G-CSF jest trudne lub niepraktyczne z przyczyny psychospołecznych. W grupie małego ryzyka (poniżej 10%) nie zalecano profilaktycznego stosowania G-CSF.</p> <p>Profilaktyka wtórna: rekomenduje się zastosowanie preparatu Zarzio®. Zastosowanie pegfilgrastymu rozważa się jedynie u pacjentów stosujących schematy typowe dla nowotworu płuca/chłoniaka/raka piersi, które wywołują przedłużone epizody neutropenii. Ponadto pegfilgrastym rozważa się, również w leczeniu niektórych mięsaków (szczególnie u osób młodych), gdzie planowanie intensywne programy leczenia.</p> <p>Czynniki wzrostu G-CSF nie powinny być stosowane: u chorych z neutropenią bez gorączki neutropenicznej; u chorych z neutropenią i gorączką bez powikłań zagrażających życiu.</p>

2.1.2. Interwencja oceniana [1, 64]

Interwencję ocenianą stanowi preparat Lonquex® (substancja czynna: lipegfilgrastym; kod ATC: L03AA14, grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii).

Lipegfilgrastym jest kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu *N*-acetyloneuraminowego i *N*-acetylogalaktozaminy. Lipegfilgrastym powstaje w procesie enzymatycznej glikopegytacji, natomiast pegfilgrastym w wyniku reakcji chemicznej. Ze względu na dużą specyficzność, enzymatyczna pegylacja pozwala na fuzję cząsteczki PEG z naturalnym miejscem glikozytacji G-CSF czyli treoniną 134 łańcucha aminokwasowego poprzez łącznik węglowodanowy. W przypadku chemicznej pegylacji – czyli metody używanej do produkcji pegfilgrastymu – łańcuch aminokwasowy ulega modyfikacji, w wyniku czego dochodzi do połączenia PEG z końcem N łańcucha aminokwasowego filgrastymu [62]. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 39 kDa, z czego część białkowa stanowi około 48%. Ludzki G-CSF jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilii czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Molekularna struktura preparatu lipegfilgrastymu przekłada się na szczególny profil farmakokinetyczny oraz farmakodynamiczny - w porównaniu z pegfilgrastymem jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego, a co się z tym wiąże charakteryzuje się większą biodostępnością [62]. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.

Lipegfilgrastym i filgrastym powodowały znaczne zwiększenie liczby neutrofilii we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim zwiększeniu liczby monocytów i (lub) limfocytów. Wyniki te wskazują, że fragment G-CSF z cząsteczki lipegfilgrastymu wykazuje oczekiwaną aktywność tego czynnika wzrostu: stymulację proliferacji krwiotwórczych komórek progenitorowych, różnicowanie w dojrzałe komórki i uwalnianie do krwi obwodowej. Efekt ten obejmuje nie tylko linię neutrofilii, ale rozciąga się również na inne jednoliniowe i wieloliniowe progenitorowe i pluripotenne krwiotwórcze komórki macierzyste. G-CSF zwiększa również aktywność przeciwbakteryjną neutrofilii, w tym fagocytozę.

2.1.2.1. Wskazania do stosowania

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) [1].

2.1.2.2. Dawkowanie

Leczenie produktem Lonquex® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie onkologii lub hematologii. Zalecane jest stosowanie jednej dawki 6 mg lipegfilgrastymu (jedna ampułko-strzykawka produktu Lonquex®) w każdym cyklu

chemioterapii, podawanej około 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej. Roztwór jest wstrzykiwany podskórnym (sc.). Wstrzyknięcia należy wykonywać w brzuch, ramię lub udo. Samodzielne podawanie produktu Lonquex® może być wykonywane tylko przez pacjentów, którzy mają silną motywację, zostali odpowiednio przeszkoleni i mają dostęp do fachowej porady. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Lonquex® powinno być wykonane pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Stosowanie leku Lonquex® w wybranych grupach populacji zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Lonquex® [1]

Subpopulacja	Badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności/ zalecenia
Pacjenci w podeszłym wieku	W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku nie obserwowano istotnej, związanej z wiekiem różnicy odnośnie skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania lipegfilgrastymu. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	Z powodu mechanizmu klirensu z udziałem neutrofilii nie oczekuje się wpływu zaburzenia czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne lipegfilgrastymu. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	Z powodu mechanizmu klirensu z udziałem neutrofilii nie oczekuje się wpływu zaburzenia czynności wątroby na właściwości farmakokinetyczne lipegfilgrastymu. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.
Dzieci i młodzież	Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Lonquex® u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Brak dostępnych danych.
Pacjenci z nadwagą	Obserwowano tendencję do zmniejszenia narażenia na lipegfilgrastym wraz z większą masą ciała. Może to prowadzić do zmniejszonych odpowiedzi farmakodynamicznych u pacjentów z dużą masą ciała (> 95 kg). Na podstawie aktualnych danych nie można wykluczyć wynikającego z tego zmniejszenia skuteczności u tych pacjentów.
Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią	Istnieją tylko bardzo ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lipegfilgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Lonquex® w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy lipegfilgrastym/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem Lonquex® należy przerwać karmienie piersią. Brak dostępnych danych.
Pacjenci z białaczką szpikową lub zespołami mielodysplastycznymi	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów może pobudzać wzrost komórek szpikowych i niektórych komórek pozaszpikowych in vitro. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Lonquex® u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, zespołami mielodysplastycznymi lub wtórną ostrą białaczką szpikową. Z tego powodu nie należy go stosować u takich pacjentów. Należy zwrócić szczególną uwagę na odróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od ostrej białaczki szpikowej.
Pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową	U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, ze stosowaniem G-CSF lub pochodnych był powiązany przełom sierpowatokrwinkowy. Lekarze powinni, więc zachować ostrożność podając Lonquex® pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, monitorować parametry kliniczne i wyniki laboratoryjne oraz brać pod uwagę możliwe powiązanie lipegfilgrastymu z powiększeniem śledziony i przełomem spowodowanym zamknięciem naczyń krwionośnych.
Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy	Lek zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

2.1.2.3. Przeciwwskazania, przedawkowanie

Stosowanie preparatu Lonquex® jest przeciwwskazane przy nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), sorbitol (E420), polisorbat 20.

Brak doświadczenia z przedawkowaniem lipegfilgrastymu. W przypadku przedawkowania należy regularnie wykonywać badanie liczby białych krwinek i płytek krwi oraz dokładnie monitorować rozmiar śledziona (np. badanie kliniczne, USG).

2.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Lonquex®

Tabela 7.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Lonquex® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Lonquex®
Substancja czynna	lipegfilgrastym
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Postać leku	przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użycia)
Zawartość opakowania	0,6 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z korkiem [guma bromobutylova pokryta kopolimerem etylenu z politetrafluoroetylenem] i stałą igłą iniekcyjną (stal nierdzewna, 29G [0,34 mm] lub 27G [0,4 mm] x 0.5 cala [12,7 mm]). Opakowania z 1 ampułko-strzykawką z urządzeniem zabezpieczającym (które zapobiega ukłuciom igłą i uniemożliwia ponowne użycie).
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr EU/1/13/856/001*
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii
Kod ATC	L03AA14

Lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej Lonquex®. Podmiotem odpowiedzialnym jest Teva Pharma B.V.

2.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – lipegfilgrastym, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego (Lonquex®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [14], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [15], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [16], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [17], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [18], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [19], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [20] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [21]. Dodatkowo przeanalizowano rekomendacje hiszpańskich oraz duńskich agencji HTA zawarte na stronach: *Instituto de Salud Carlos III* [22], AETSA [23], AVALIA-T [24], CAHTA [25], OSTEBE [26], DACEHTA [27], *Dansk Sundhedsinstitut* [28], *The Danish Medicines Agency* [29] oraz *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [65].

W oparciu o dane odnalezione na przeszukiwanych stronach internetowych ustalono, że preparat Lonquex® otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną w Holandii [66]. Lipegfilgrastim jest czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), glikoproteiną regulującą wytwarzanie i dostarczanie granulocytów obojętnochłonnych w szpiku kostnym. Preparat jest zarejestrowany we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). Zalecane jest stosowanie jednej dawki 6 mg lipegfilgrastymu (jedna ampułko-strzykawka produktu Lonquex®) w każdym cyklu chemioterapii, podawanej około 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej (roztwór jest wstrzykiwany podskórnie).

W oparciu o kryteria wzajemnej wymienności (*mutual interchangeability*) można stwierdzić, że lipegfilgrastim jest lekiem o udowodnionej skuteczności, podobnie jak inne preparaty G-CSF obecne na holenderskim rynku, wymienione w GVS tj.: filgrastym (Neupogen®) + leki biopodobne, pegfilgrastym (Neulasta®) i lenograstym (Granocyte®); stosowane w Holandii w ramach grupy 0L03AACP V. Mając powyższe na uwadze, lipegfilgrastym podobnie jak wskazane powyżej leki z grupy G-CSF, jest rekomendowany do stosowania w ramach ww. grupy 0L03AACP V [66].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jak dotąd NICE nie wydał rekomendacji dotyczącej stosowania lipegfilgrastymu w analizowanym wskazaniu. Podobną sytuację obserwujemy w pozostałych wyżej wymienionych krajach. Wynika to z faktu, iż pozwolenie na dopuszczenie preparatu Lonquex® do obrotu na terenie Unii Europejskiej zostało wydane w ostatnim czasie (w dn. 25 lipca 2013 roku) [61].

2.1.2.6. Decyzje refundacyjne

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [30], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [15], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [31], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [32], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [33], *Danish Medicines Agency* (Dania) [34], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [35], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [36], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [37], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [38], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [39], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [40] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [41].

Na podstawie przeszukiwania ww. stron internetowych możemy stwierdzić, iż preparat leczniczy Lonquex® jest obecnie refundowany w Danii (leczenie szpitalne) [67].



2.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [11]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [12].

Oceniana interwencja, lipegfilgrastym (Lonquex®) jest kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu *N*-acetylneuraminowego i *N*-acetylogalaktozaminy. Lipegfilgrastym (LIPEGF) jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego, który wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym. LIPEGF podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii w dawce 6 mg (jedna dawka). Wskazaniem do zastosowania LIPEGF jest „skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)” [1]. W celu udowodnienia jego efektywności klinicznej preparat powinien być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

U chorych z neutropenią wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony stimulating factor*) i czynników wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF, ang. *granulocyte monocyte colony stimulating factor*). Zastosowanie czynnika stymulującego kolonie można podzielić na: terapeutyczne polegające na wzmocnieniu fizjologicznego działania tej cząsteczki oraz wykorzystujące jego działanie uboczne jako mobilizacja komórek macierzystych do krwi obwodowej, diagnostyczne jako marker nowotworowy, a także profilaktyczne obejmujące profilaktykę pierwotną (bezpośrednie zastosowanie po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem GN) i wtórną (zastosowanie po pierwszym cyklu chemioterapii u chorych z GN) [4, 5, 7, 8].

Eksperti Polskiej Unii Onkologii (PUO 2009, PUO 2011, PUO 2013) wskazują, że czynniki G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) przyspieszają regenerację w neutropenii spowodowanej chemioterapią i radioterapią, co skraca czas jej trwania i zmniejsza liczbę dni z gorączką oraz zapotrzebowanie na antybiotyki stosowane dożylnie. Zastosowanie G-CSF umożliwia prowadzenie optymalnego leczenia bez konieczności zmniejszania dawki. Uzasadnia to podawanie G-CSF zwłaszcza podczas leczenia o założeniu radykalnym oraz u osób w starszym wieku. Zastosowanie G-CSF można rozważyć w ramach profilaktyki pierwotnej, profilaktyki wtórnej oraz w sytuacji przedłużonej neutropenii, która uniemożliwia radioterapię wielkopopolową, natomiast nie jest ono wskazane u chorych z neutropenią w przebiegu jednoczesnej radiochemioterapii (szczególnie śródpiersia) ze względu na ryzyko wystąpienia małopłytkowości. Ograniczeniem wykorzystywania G-CSF są działania niepożądane (objawy pseudogrypowe, bóle kostne i mięśniowe, stany hipotonii i zaburzenia w oddawaniu moczu) [4, 5, 7, 8].

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

Różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej oraz jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.

G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) finansowane są aktualnie z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach (Obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2013 r.) [13]:

- leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (w grupie limitowej 133.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów* – odpłatność ryczałtowa. Zakres wskazań objętych

refundacją: *Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych*; (zakres wskazań pozarejestacyjnych: Tabela 11, str. 45) z odpłatnością ryczałtową, oraz

- leków, stosowanych w ramach chemioterapii w grupie limitowej 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń i wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Refundowane substancje spośród G-CSF to:

- Filgrastim, preparaty: Neupogen[®], Nivestim[®], Tevagrastim[®], Zarzio[®];
- Lenograstim, preparat Granocyte[®];
- Pegfilgrastim, preparat Neulasta[®].

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

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

Dodatkowo, według przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet oszacowań [51], bazujących na danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań, najczęściej stosowaną cząsteczką jest pegfilgrastym (55% pacjentów leczonych czynnikami G-CSF; udział wyznaczony w łącznej liczbie pacjentów obejmujących kategorię dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę oraz kategorię dostępności: lek stosowany w chemioterapii). W związku z powyższym wybór pegfilgrastymu, jako technologii opcjonalnej względem lipegfilgrastymu, jest zasadny w świetle polskiej praktyki klinicznej.

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

W oparciu o powyższe uznano, że brak leczenia (placebo) nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji. Porównanie LIPEGF z placebo można wykonać celem przeprowadzenia dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

2.1.3.1. Pegfilgrastym (Neulasta[®]) [43]

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [12].

Na rynku Polskim dostępny jest aktualnie jeden długo działający G-CSF tj. preparat Neulasta[®] zawierający substancję czynną: pegfilgrastym. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Amgen Europe*

B.V. Preparat Neulasta® jest roztworem do wstrzykiwań zawierającym substancję czynną pegfilgrastym. Preparat jest dostępny w postaci ampułko-strzykawki zawierającej 6 mg pegfilgrastymu. W załączniku przedstawiono aktualny stan finansowania ww. substancji ze środków publicznych w Polsce.

Pegfilgrastym (ludzki czynnik wzrostu granulocytów, G-CSF) jest glikoproteiną regulującą procesy wytwarzania i uwalniania granulocytów obojętnochłonnych ze szpiku kostnego. Pegfilgrastym jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF (r-metHuG-CSF) z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG), o masie cząsteczkowej 20 kDa. Pegfilgrastym ma dłuższy niż filgrastym okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Wykazano, że pegfilgrastym i filgrastym charakteryzują się identycznym sposobem działania – powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów i (lub) limfocytów. Na podstawie badań aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej wykazano, że granulocyty obojętnochłonne wytwarzane po podaniu pegfilgrastymu wykazują prawidłową lub wzmożoną aktywność, podobnie jak po podaniu filgrastymu. Podobnie jak w przypadku innych hematopoetycznych czynników wzrostu, w warunkach *in vitro* wykazano, że G-CSF stymuluje ludzkie komórki śródbłonkowe. W warunkach *in vitro* G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych, w tym komórek nowotworowych; podobne działanie obserwowano również *in vitro* w stosunku do komórek nie pochodzących ze szpiku kostnego.

Wskazania do stosowania

Skrócenie czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Dawkowanie

Leczenie produktem Neulasta® powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii. Zaleca się stosowanie jednej dawki zawierającej 6 mg produktu Neulasta® (jedna ampułkostrzykawka) w każdym cyklu chemioterapii. Lek należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym, około 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej. Stosowanie leku Neulasta® w wybranych grupach populacji zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Neulasta® [43]

Subpopulacja	Badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności/ zalecenia
Dzieci i młodzież	Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. W fazie II wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania u dzieci z mięsakiem (n = 37) otrzymujących 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu po 1. cyklu chemioterapii z użyciem winkrystyny, doksorubicyny i cyklofosfamidu (VAdriaC/IE), dłuższy czas trwania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów < 0,5 × 10 ⁹) zaobserwowano u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat (8,9 dnia) w porównaniu ze starszymi dziećmi w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio 6 dni i 3,7 dnia) oraz w porównaniu z dorosłymi pacjentami. Dodatkowo u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat zaobserwowano większą częstość występowania gorączki neutropenicznej (75%) w porównaniu ze starszymi dziećmi w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio 70% i 33%) oraz z pacjentami dorosłymi.

Subpopulacja	Badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności/ zalecenia
Pacjenci z niewydolnością nerek	Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym w schyłkowym stadium niewydolności.
Pacjenci z ostrą białaczką szpikową występującą de novo	Ograniczone dane kliniczne sugerują porównywalny czas do uzyskania poprawy w przebiegu ciężkiej neutropenii dla pegfilgrastymu i filgrastymu u pacjentów z ostrą białaczką szpikową występującą <i>de novo</i> . Nie określono jednak długotrwałych skutków działania produktu Neulasta® w ostrej białaczce szpikowej, tak więc w tej grupie pacjentów należy stosować go ostrożnie. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Neulasta® nie były ustalone u pacjentów z ostrą białaczką szpikową występującą <i>de novo</i> w wieku < 55 lat z wynikiem badania cytogenetycznego t (15; 17).
Pacjenci z MDS, CML, AML	Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Neulasta® nie były badane u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS), przewlekłą białaczką pochodzenia szpikowego (CML) oraz u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML); dlatego nie należy go stosować w tych grupach pacjentów. Szczególną uwagę należy zwrócić na rozróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od tej w ostrej białaczce szpikowej.
Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy	Lek zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Stosowanie preparatu Lonquex® jest przeciwwskazane przy nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Brak doniesień dotyczących przedawkowania produktu Neulasta u ludzi.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na potencjalną wrażliwość szybko dzielących się komórek szpiku na chemioterapię cytotoksyczną, produkt Neulasta® należy podawać po około 24 godzinach od zakończenia chemioterapii. W badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt Neulasta można bezpiecznie podawać na 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Nie analizowano jednoczesnego stosowania produktu Neulasta® z żadnym chemioterapeutycznym. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że leczenie skojarzone za pomocą produktu Neulasta i 5-fluorouracylu (5-FU) lub innych produktów z grupy antymetabolitów nasila działanie mielosupresyjne. W badaniach klinicznych nie analizowano szczegółowo możliwych interakcji z innymi hematopoetycznymi czynnikami wzrostu ani z cytokinami. Nie prowadzono badań nad interakcją z litem, który również powoduje nasilenie procesu uwalniania granulocytów obojętnochłonnych. Nie istnieją dowody świadczące o tym, że podobna interakcja może być szkodliwa. Nie analizowano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Neulasta u pacjentów otrzymujących chemioterapię powodującą opóźnioną mielosupresję, np. pochodne mocznika. Wprawdzie nie prowadzono swoistych badań dotyczących interakcji ani metabolizmu produktu Neulasta, niemniej jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono przesłanek świadczących o interakcjach tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

Informacje dotyczące rejestracji leku Neulasta®

Tabela 9.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Neulasta® [43]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Neulasta
Substancja czynna	pegfilgrastym
Postać leku	przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku z lub bez opakowania typu blister, w ampułko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły, w półautomatycznym wstrzykiwaczu – SureClick).
Zawartość opakowania	roztwór do wstrzykiwań 0,6 ml w ampułkostrzykawce (szkło typu I), z gumowym korkiem i z igłą ze stali nierdzewnej. Pudełko zawiera 1 ampułkostrzykawkę w opakowaniu typu blister z lub bez automatycznego zabezpieczenia igły, albo bez opakowania typu blister; do jednorazowego użytku. Osłonka na igłę w ampułkostrzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/02/227/001 1 strzykawka w opakowaniu typu blister EU/1/02/227/002 1 strzykawka bez opakowania typu blister EU/1/02/227/004 1 strzykawka z zabezpieczeniem igły w opakowaniu typu blister
Grupa farmakoterapeutyczna	Cytokiny; czynniki stymulujące tworzenie kolonii
Kod ATC	L03AA13

W dniu 22 sierpnia 2002 r. Komisja Europejska przyznała firmie *Amgen Europe B.V.* pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Neulasta® do obrotu ważne w całej UE (nr pozwolenia EU/1/02/227/001 dla 1 ampułko-strzykawki w opakowaniu typu blister, EU/1/02/227/002 dla 1 ampułko-strzykawki bez opakowania typu blister, EU/1/02/227/003 dla półautomatycznego wstrzykiwacza – SureClick, EU/1/02/227/004 dla 1 ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły w opakowaniu typu blister). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 16 lipca 2007 r.

2.1.3.2. Filgrastym (Neupogen®, Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®) [44, 45, 46, 47, 48]

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, potencjalną interwencją alternatywną dla lipegfilgrastymu może być również filgrastym.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [12] w załączniku przedstawiono aktualny stan finansowania ww. substancji ze środków publicznych w Polsce.

Na rynku Polskim dostępne i refundowane są aktualnie 4 preparaty zawierający substancję czynną filgrastym: Neupogen® (*Amgen Europe B.V.*), Nivestim® (*Hospira UK Limited*), Tevagrastim® (*Teva Generics GmbH*), lek biopodobny Zarzio® (*Sandoz GmbH*) [45, 46, 47, 48].

Filgrastym - rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (rh-G-CSF), należy do rodziny cytokin krwiotwórczych. Chemicznie jest to glikoproteina, którą w warunkach fizjologicznych wydziela szereg komórek podścieliska szpiku (komórki śródbłonna, fibroblasty,

makrofagi). G-CSF działa za pośrednictwem receptorów zlokalizowanych na komórkach układu granulocytów obojętnochłonnych oraz w niewielkiej ilości na monocytach i ich prekursorach. Działanie biologiczne jest złożone i wielokierunkowe: stymulacja powstawania kolonii granulocytów *in vitro*; zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i w mniejszym stopniu liczby monocytów we krwi obwodowej w ciągu 24 h po podaniu; zwiększenie cytotoksyczności granulocytów i zwiększenie ich zdolności do fagocytozy. Po podaniu s.c. w zalecanych dawkach stężenie leku w osoczu >10 ng/ml utrzymuje się przez 8-16 h. $t_{1/2}$ wynosi ok. 3,5 h.

Wskazania do stosowania

Filgrastym wskazany jest w celu:

- skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)¹;
- skrócenia czasu trwania neutropenii pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii;
- mobilizacji komórek progenitorowych do krwi obwodowej;
- zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenia częstości występowania i czasu trwania powikłań infekcyjnych u pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), u których w wywiadzie stwierdza się ciężkie lub nawracające zakażenia,
- leczenia uporczywej neutropenii ($ANC < 1 \times 10^9/l$) i zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV, jeśli inne metody leczenia neutropenii nie mogą być zastosowane.

Dawkowanie²

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 5 μ g na kilogram masy ciała na dobę. Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30 minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas

¹ Dotyczy wnioskowanego wskazania

² Jedynie dla wnioskowanego wskazania

działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania preparatu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia stanu maksymalnego zmniejszenia (*nadir*) ilości neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Nie stosować u chorych z zespołem Kostmana w razie wystąpienia zmian cytogenetycznych. Filgrastym może stymulować *in vitro* wzrost komórek szpikowych i niektórych pozaszpikowych. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową i zespoły mielodysplastyczne; stosowanie filgrastymu w tych chorobach nie jest wskazane. Ostrożnie stosować u chorych na wtórną ostrą białaczkę szpikową. U chorych na ciężką przewlekłą neutropenię przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi obwodowej (w tym ocena rozmazu, liczba płytek), badanie mielogramu i kariotypu. Podczas leczenia kontrolować liczbę leukocytów, jeśli przekroczy ona 50 000/ μ l, należy przerwać leczenie. Podczas leczenia należy kontrolować liczbę płytek krwi. U chorych na ciężką przewlekłą neutropenię rozważyć czasowe zaprzestanie podawania leku w przypadku utrzymywania się liczby płytek < 100 000/ μ l. U chorych z zespołem Kostmana należy wykonywać badanie morfologiczne i cytogenetyczne szpiku co 12 mies. U chorych na ciężką przewlekłą neutropenię należy wykluczyć inne przyczyny neutropenii (np. zakażenie wirusowe) przed zastosowaniem leku, podczas leczenia regularnie wykonywać badanie ogólne moczu i kontrolować wielkość śledziony (badanie palpacyjne jamy brzusznej). Nie ustalono skuteczności stosowania u noworodków i chorych na neutropenię autoimmunologiczną. U chorych poddanych w przeszłości bardzo intensywnemu leczeniu mielosupresyjnemu mobilizacja komórek progenitorowych może być niewystarczająca. Niektóre leki przeciwnowotworowe (m.in. melfalan, karmustyna, karboplatyna) stosowane przed podaniem filgrastymu mogą zmniejszać liczbę pozyskanych komórek progenitorowych; ponieważ zastosowanie tych leków w skojarzeniu z filgrastymem umożliwia skuteczną mobilizację komórek progenitorowych, należy zaplanować ją we wczesnym etapie leczenia. U chorych na osteoporozę leczonych filgrastymem >6 mies. zaleca się badanie densytometryczne kości. Nie należy stosować u osób z ciężką niewydolnością nerek i/lub wątroby. Inne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności podczas stosowania filgrastymu - patrz: zarejestrowane materiały producenta.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii. Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami. Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

2.1.3.3. Lenograstym (Granocyte 34®) [49, 50]

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, potencjalną interwencją alternatywną dla lipegfilgrastymu może być również lenograstym.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [12] w załączniku przedstawiono aktualny stan finansowania ww. substancji ze środków publicznych w Polsce.

Na rynku Polskim dostępny i refundowany jest aktualnie 1 preparat zawierający substancję czynną lenograstym: Granocyte 34®. Dnia 12.12.1997 r. preparat Granocyte 34® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej – pozwolenie nr 7420. Pozwolenie przedłużono 28.04.2008 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest *CHUGAI Sanofi-Aventis*.

Lenograstym - rekombinowany ludzki czynnik pobudzający kolonie granulocytowe (rHuG-CSF). Jest to glikozylowane białko, złożone ze 174 aminokwasów o m. cz. 20 kDa. Wytwarzany jest przez linię komórek jajnika chomika chińskiego, do którego genomu metodami inżynierii genetycznej wprowadzono gen odpowiedzialny za syntezę ludzkiego czynnika wzrostu kolonii granulocytowych. Pobudza w szpiku kostnym namnażanie i dojrzewanie komórek prekursorowych linii granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) oraz przejście dojrzałych neutrofilów do krwi. Zwiększa także we krwi liczbę komórek prekursorowych linii granulocytowo-monocytovej. Mobilizuje hematopoetyczne komórki krwiotwórcze do krwi obwodowej. Stosowanie lenograstymu skraca czas trwania neutropenii i związanych z nią powikłań. Dostępność biologiczna po podaniu s.c. wynosi ok. 30%. t_{max} wynosi 6-8 h, t_{1/2} w fazie eliminacji wynosi 3-6 h po podaniu s.c. oraz 1-1,5 h po podaniu i.v. Metabolizm lenograstymu nie jest znany. Mniej niż 1% leku wydalane jest z moczem w postaci niezmięnionej.

Wskazania do stosowania

Lenograstym wskazany jest w celu:

- Skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów (z rozrostem nowotworowym niewywodzącym się ze szpiku kostnego) poddawanych terapii mieloablacyjnej,

a następnie przeszczepieniu szpiku kostnego (ang. *bone marrow transplantation*, BMT), u których występuje zwiększone ryzyko przedłużającej się, ciężkiej neutropenii;

- Skrócenie czasu trwania ciężkiej neutropenii i towarzyszących jej powikłań u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej związanej z częstym występowaniem gorączki neutropenicznej;
- Mobilizacja komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPCs).

Dawkowanie³

Leczenie należy prowadzić wyłącznie w specjalistycznym ośrodku onkologicznym i (lub) hematologicznym.

Zalecana dawka dobową produktu Granocyte 34® wynosi 150 µg (19,2 mln j.m.)/m² pc. na dobę, co odpowiada 5 µg (0,64 mln j.m.)/kg mc. na dobę w przypadku: przeszczepienia obwodowych komórek macierzystych lub szpiku kostnego, cytotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej, mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej (PBPC) po chemioterapii. Granocyte 34® można stosować u pacjentów o powierzchni ciała do 1,8 m².

Pierwszej dawki nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii. Podawanie produktu należy kontynuować do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie najniższą wartość (*nadir*), a następnie powróci do stałego poziomu umożliwiającego odstawienie produktu. W razie konieczności podawanie produktu można kontynuować maksymalnie przez 28 kolejnych dni. W ciągu pierwszych dwóch dni leczenia może dojść do przemijającego zwiększenia liczby neutrofilów. Nie należy jednak przerywać podawania produktu Granocyte 34®, ponieważ kontynuacja leczenia pozwoli wcześniej uzyskać nadir i umożliwi szybszy powrót liczby neutrofilów do wartości prawidłowych.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Granocyte 34® nie należy stosować u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Granocyte 34® nie należy stosować w celu zwiększenia dawek cytostatyków ponad ustalone dawki i schematy dawkowania, ponieważ lenograstim może zmniejszać mielosupresję cytostatyków, ale nie wpływa na ich ogólną toksyczność. Granocyte 34 nie należy stosować jednocześnie z cytotoksyczną chemioterapią przeciwnowotworową. Granocyte 34® nie należy stosować u pacjentów:

- z rozrostem nowotworowym wywodzącym się ze szpiku, innym niż ostra białaczka szpikowa *de novo*,
- z ostrą białaczką szpikową *de novo* u pacjentów w wieku poniżej 55 lat,
- i (lub) u pacjentów z ostrą białaczką szpikową *de novo*, z dobrym wynikiem badania cytogenetycznego, tzn. t (8 ;21), t (15 ;17) i inv (16).

³ Jedynie dla wnioskowanego wskazania

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną, nie zaleca się stosowania produktu Granocyte 34® w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

2.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [11] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zaleceniami *European Medicines Agency*: „*Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy*” (EMA/CPMP/555/95 Rev. 1) efektywność danej interwencji w przedmiotowym wskazaniu powinna być oceniana w oparciu o: częstość wystąpienia i czas trwania gorączki i/lub neutropenii 4. stopnia CTC NCI ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) w I cyklu chemioterapii. Wśród drugorzędowych punktów końcowych wymieniono m.in.: ocena częstości wystąpienia działań niepożądanych (w tym ryzyko wystąpienia różnego typu infekcji), czas trwania hospitalizacji, czas trwania antybiotykoterapii, częstość wystąpienia redukcji lub pominięcia dawki zastosowanych leków cytotoksycznych, jakość życia, immunogenność, ocena parametrów hematologicznych [42].

Mając powyższe na uwadze, autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na ocenę takich punktów końcowych jak:

- czas trwania ciężkiej neutropenii (tj. 4. stopnia wg CTC NCI: $ANC < 0,5 \times 10^9/l$) w I cyklu chemioterapii,
- czas trwania neutropenii 4. stopnia według CTC NCI w kolejnych cyklach chemioterapii,
- czas trwania bardzo ciężkiej neutropenii ($ANC < 0,1 \times 10^9/l$) w I cyklu chemioterapii,
- wystąpienie ciężkiej lub bardzo ciężkiej neutropenii,
- ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej,

- parametry dotyczące zmiany całkowitej liczby neutrofilii (ANC) tj. np.: *nadir* ANC, czas do wystąpienia *nadir* ANC, czas do wystąpienia *recovery* ANC,
- hospitalizacja z powodu GN lub infekcji,
- zastosowanie antybiotykoterapii z powodu GN,
- częstość wystąpienia redukcji lub pominięcia dawki zastosowanych leków cytotoksycznych,
- immunogenność,
- jakość życia (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23),
- zgony,
- bezpieczeństwo (rezygnacje z badania/leczenia, poważne działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione zalecenia EMA, doniesienia literaturowe oraz odnalezione rekomendacje AOTM dla innych preparatów G-CSF.

2.1.5. Typ badania

Do analizy planowano włączyć badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej zostaną przedstawione w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

3. ZAŁĄCZNIKI

3.1. Podsumowanie

Tabela 10.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	Pacjenci spełniający wskazanie: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)
Interwencje	Lipegfilgrastym (preparat Lonquex®) w dawce 6 mg (jedna dawka) we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii, tj. około 24 godziny po jej zakończeniu.
Komparatory	Pegfilgrastym ⁴ w dawce 6 mg (jedna dawka) we wstrzyknięciu podskórnym w każdym cyklu chemioterapii, tj. około 24 godziny po jej zakończeniu oraz placebo (celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa)
Efekty zdrowotne	Skuteczność
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania ciężkiej (stopnia 4: ANC < 0,5 x 10⁹/l) lub bardzo ciężkiej neutropenii (ANC < 0,1x10⁹/l) w I cyklu chemioterapii; ▪ czas trwania ciężkiej (stopnia 4: ANC < 0,5 x 10⁹/l) w kolejnych cyklach chemioterapii; ▪ wystąpienie ciężkiej lub bardzo ciężkiej neutropenii; ▪ ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej; ▪ parametry dotyczące zmiany całkowitej liczby neutrofilii (ANC) tj. <i>nadir</i> ANC, czas do wystąpienia <i>nadir</i> ANC, czas do wystąpienia <i>recovery</i> ANC etc.); ▪ jakość życia wg EORTC; ▪ hospitalizacja z powodu GN lub infekcji; ▪ zastosowanie antybiotykoterapii z powodu GN; ▪ częstość wystąpienia redukcji lub pominięcia dawki zastosowanych leków cytotoksycznych; ▪ immunogenność.
	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Rezygnacje z badania/leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane.
Typ badania	Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną

⁴ Rozpatrywanym na etapie APD komparatorem dla ocenianej interwencji były również: filgrastym (Neupogen®, Nivestim®, Tevagrastim®), lek biopodobny do filgrastymu Zarzio®, lenograstym (Granocyte 34).

3.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce [13]

G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) finansowane są aktualnie z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach (Obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2013 r.) [13]:

- leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (w grupie limitowej 133.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów* – odpłatność ryczałtowa. Zakres wskazań objętych refundacją: *Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych*; zakres wskazań pozarejestacyjnych przedstawia Tabela 11, str. 45) z odpłatnością ryczałtową, oraz
- leków, stosowanych w ramach chemioterapii w grupie limitowej 1045.0, *czynniki stymulujące granulopoezę*, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń i wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Refundowane substancje spośród G-CSF to:

- Filgrastim, preparaty: Neupogen®, Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®;
- Lenograstim, preparat Granocyte®;
- Pegfilgrastim, preparat Neulasta®.

Poniżej w tabelach zawarto informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych, które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej (pegfilgrastym) oraz BIA (wszystkie refundowane G-CSF).

Tabela 11
Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych (G-CSF) ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków w grupie limitowej 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów (odpłatność ryczałtowa). Zakres wskazań, którym objęta jest refundacja wymienionych substancji czynnych to: Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych. Każdy z leków posiada również wskazania pozarejestryjne objęte refundacją [13]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiolek 1 ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	637,2	675,43	705,72	705,72	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp. - strzykawka 0,5 ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	130,13	137,94	153,55	153,55	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrasty (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)



Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Pozostawienie odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniowej [zł]
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - immunostymulatory - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	214,38	227,24	245,43	245,43	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2
Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5ml	5 amp.-strz. po 0,5ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - immunostymulatory - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	621	658,26	688,55	688,55	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2
Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5ml	5 amp.-strz. po 0,5ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - immunostymulatory - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	1026	1087,56	1128,52	1128,52	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - immunostymulatory	130,13	137,94	153,55	153,55	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki	ryczałt	3,2

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawkowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniowej [zł]
			jace - czynniki stymulujące wzrost granulocytów						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)		
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./D,8ml	1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - jace - immunostymulatory - jace - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	214,79	227,68	245,87	245,87	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,2
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln. j/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - jace - immunostymulatory - jace - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	127,44	135,09	150,7	150,7	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	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	ryczałt	3,2

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniowej [zł]
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln. j/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - jace - immunostymulatory - jace - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	215,27	228,19	246,39	245,87	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	(agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)	ryczałt	3,72
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - jace - immunostymulatory - jace - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	113,21	120	134,74	134,71	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna	ryczałt	3,23
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji	5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - jace - immunostymulatory - jace - czynniki stymulujące wzrost	608,76	645,29	673,38	673,38	Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych	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;	ryczałt	3,2

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastyumu (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)



Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniocy [zł]
	dożylnych, 33,6 MIU	26G	granulocytów						Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna		
Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml	1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab. igły)	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - jace - immunostymulatory - jace - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	3286,98	3484,2	3554,2	3554,2	Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych	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	ryczałt	3,2

Tabela 12
Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych (G-C5F) ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii w grupie limitowej 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę (bezpłatne) [13]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniocy [zł]
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fioł. a 1 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	607,5	643,95	643,95	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	121,5	128,79	128,79	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	194,4	206,06	206,06	C.0.06.	bezpłatne	0

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastymu (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość duplety świadczenia [zł]
Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. á 0,2 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	486	515,16	271,89	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	621	658,26	658,26	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	1026	1087,56	1087,56	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	130,13	137,94	135,95	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	1 amp.-strz. a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	214,79	227,68	217,51	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	127,44	135,09	135,09	C.0.06.	bezpłatne	0
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	215,27	228,19	217,51	C.0.06.	bezpłatne	0

Analiza problemu decyzyjnego dla lipegfilgrastyumu (Lonquex®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)



Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość duplety świadczenia [zł]
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	121,76	129,07	119,18	C.0.07.	bezpłatne	0
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	608,76	645,29	595,89	C.0.07.	bezpłatne	0
Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml	1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab.igły)	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	3286,98	3484,2	3172,05	C.0.10.	bezpłatne	0

4. SPIS TABEL

Tabela 1 Liczba pacjentów stosujących leki G-CSF w okresie 2012-2013 [51]	11
Tabela 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej związane z wybranymi schematami CTH [4, 5]	14
Tabela 3. Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej według MASCC [2, 4, 5]	17
Tabela 4. Śmiertelność chorych z gorączką neutropeniczną i bakteriami w zależności od rodzaju patogenu oraz ryzyka według skali MASCC [4, 5]	18
Tabela 5. Przegląd zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego dla populacji pacjentów leczenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej u pacjentów onkologicznych	25
Tabela 6. Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Lonquex® [1].....	28
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Lonquex® [1]	29
Tabela 8. Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Neulasta® [43]	34
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Neulasta® [43]	36
Tabela 10. Podsumowanie - schemat PICOS	43
Tabela 11 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych (G-CSF) ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków w grupie limitowej 133.0, <i>Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów (odpłatność ryczałtowa). Zakres wskazań, którym objęta jest refundacja wymienionych substancji czynnych to: Nowotwory złośliwe - Neutropenia w chorobach nowotworowych. Każdy z leków posiada również wskazania pozarejestracyjne objęte refundacją [13].....</i>	45
Tabela 12 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych (G-CSF) ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii w grupie limitowej 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę (bezpłatne) [13]	49

5. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonquex®
2. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Gajewski P. (red.). Artykuł: Sacha T. „Wybrane powikłania leczenia nowotworów” s. 2196-2197.; Artykuł: Roliński J., Socha T. „Niedodobry odporności” s.1738-1740. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
3. Podstawy onkologii klinicznej. Meder J (red.). Artykuł: Kowalski T. „Powikłania leczenia systemowego – neutropenia i niedokrwistość” s. 207-210. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
4. Polska Unia Onkologii (2011). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Tom I. Praca zbiorowa pod redakcją: Maciej Krzakowski, Rafał Dziadziuszko, Jacek Fijuth, Krzysztof Herman, Jerzy Jarosz, Michał Jarzab, Jacek Jassem, Andrzej Kawecki, Jan Kornafel, Dariusz M. Kowalski, Krzysztof Krzemieniecki, Maria Litwiniuk, Tomasz Mazurkiewicz, Radosław Mądry, Małgorzata Misiak, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Polkowski, Piotr Potemski, Maryna Rubach, Piotr Rutkowski, Andrzej Stelmach, Piotr J. Wysocki. Rozdział: Piotr Potemski, Maciej Krzakowski, Renata Duchnowska, Iwona Głogowska, Andrzej Kawecki, Dariusz M. Kowalski, Aleksandra Łacko, Piotr J. Wysocki „Leczenie wspomagające”s. 493-556. Via Medica 2011.
5. Polska Unia Onkologii (2013). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Praca zbiorowa pod redakcją: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha i wsp. Rozdział: Piotr Potemski, Maciej Krzakowski, Renata Duchnowska, Iwona Głogowska, Andrzej Kawecki, Dariusz M. Kowalski, Aleksandra Łacko, Piotr J. Wysocki; redkacja: Piotr Potemski, Maciej Krzkowski „Leczenie wspomagające” s. 535 - 623. Via Medica 2013.
6. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s.1389-1393.
7. Polska Unia Onkologii (PUO 2009). Kielbiński et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk : Via Medica, 2009.
8. Rekomendacja nr 2/2011 Prezesa AOTM z dnia 31 stycznia 2011r 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”.
9. Stanowisko zespołu ekspertów dotyczące stosowania czynników pobudzających granulopoezę. Via medica 2009. www.opk.viamedica.pl.
10. Marek Kielbiński, Maria Podolak-Dawidziak, Maciej Krzakowski, Kazimierz Kuliczkowski. Leczenie wspomagające – Neutropenia. http://www.onkologia.zale...&indeks_art=154
11. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.
14. <http://www.aotm.gov.pl>
15. <http://www.nice.org.uk>
16. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
17. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
18. <http://www.health.gov.au/>
19. <http://www.cadth.ca>
20. <http://www.has-sante.fr>
21. <http://www.wales.nhs.uk/>
22. Instituto de Salud Carlos III http://www.isciii.es/htdocs/en/investigacion/Agencia_quees.jsp
23. AETSA <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/orgdep/aetsa/default.asp>
24. AVALIA-T http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538.
25. CAHTA <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html>
26. OSTEBA <http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/es/>
27. DACEHTA http://www.sst.dk/english/dacehta.aspx?sc_lang=en
28. Dansk Sundhedsinstitut <http://www.dsi.dk/>
29. The Danish Medicines Agency <http://www.dkma.dk/en/service-menu/about-us>
30. <http://www.bil.aptek.pl>
31. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
32. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
33. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
34. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
35. <http://www.medicijnkosten.nl/>
36. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
37. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
38. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
39. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
40. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
41. http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form
42. Guideline on clinical trias with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy. 22 March 2007 (EMA/CPMP/555/95 Rev. 1).
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta® (pegfilgrastym).

44. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Filgrastym <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=299>
[stan na: 31-07-2013]
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen® (filgrastym).
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevagrastim® (filgrastym).
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio® (filgrastym).
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nivestim® (filgrastym).
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Granocyte 34® (lenograstym).
50. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Lenograstym: <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1172>
[stan na: 31-07-2013]
51. Mucha J, Stuglik M, Pieniążek I, Augustyńska J, Walczak J. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia stosowania produktu leczniczego Lonquex® (lipegfilgrastym) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). Instytut Arcana Sp. z o.o. 2013 r. Praca niepublikowana.
52. Mańko J. Zastosowanie czynników wzrostowych dla granulocytów w chorobach układu krwiotwórczego [<http://hematoonkologia.pl/edukacja/leczenie-wspomagajace-news/id/300-zastosowanie-czynnikow-wzrostowych-dla-granulocytow-w-chorobach-ukladu-krwiotworczoego/>]
53. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2433-53.
54. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 8-32.
55. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloid Growth Factors. Version 1.2013. NCCN.org
56. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187-205. Epub 2006 May 8.
57. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794-810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661. Epub 2013 Jan 14.
58. Anne O'Brien, Helen Flint, Sue Stent. Guidance on the use of Colony Stimulating Factor (G-CSF) in adult patients with solid tumours. GMCCN Chemotherapy CCG – 29.01.09 (Review date: November 2010)

-
59. Robert Hallworth. Guidelines for the use of G-CSF & Pegfilgrastim (Neulasta) Approved : GMCCN Chemotherapy CCG – September 2011 (Review date: November 2013)\
60. European Medicines Agency. Lonquex®, Summary of opinion (initial authorisation).
61. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 25.7.2013 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Lonquex - lipegfilgrastym".

[REDACTED]

[REDACTED]

64. EMA_Lonquex_WC500148383_02092013 [opublikowane 02-09-2013 r]
65. <http://www.cvz.nl/>
66. <http://www.cvz.nl/zoeken?query=Lonquex>
67. Dania – refundacja w szpitalach [stan na 30-12-2013 r.]

[REDACTED]