



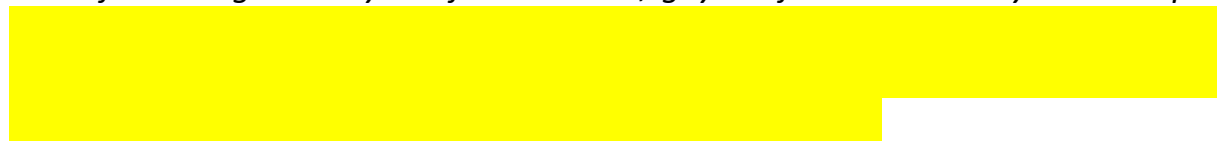
Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 18/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), w ramach chemioterapii bezpłatnie podawanej pacjentom hospitalizowanym, w ramach wspólnej grupy limitowej z pegfilgrastymem, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Rada akceptuje proponowany przez wnioskodawcę [REDACTED].*

**Uzasadnienie**

*Lek Lonquex (lipegfilgrastym) został zarejestrowany w Unii Europejskiej procedurą centralną jako lek innowacyjny pod koniec ubiegłego (2013) roku i doświadczenia z jego stosowaniem są bardzo ograniczone. Jego substancja czynna jest jednak pod względem budowy chemicznej i własności farmakologicznych bardzo zbliżona do substancji czynnej leku pegfilgrastym (Neulasta) zarejestrowanego i stosowanego w Polsce od lat. Rada odnotowała, że w jednym z badań klinicznych 3 fazy przedstawionych w dokumentacji rejestracyjnej leku Lonquex brali udział także pacjenci z Polski. Rada podtrzymuje uprzednio przyjęte stanowiska Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów jest zasadna, gdyż daje możliwość wyboru terapii.*



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 8 listopada 2013) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Lonquex (lipegfilgrastimum) 6 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909991072469 jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

## **Problem zdrowotny**

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

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

## **Alternatywne technologie medyczne**

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

## **Skuteczność kliniczna**

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Study XM22-03 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, liczby zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, hospitalizacji, antybiotykoterapii z powodu gorączki neutropenicznej z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia zaliczono: łysienie, nudności, astenię oraz neutropenię. Wyniki wskazują, iż lipegfilgrastym charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

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

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

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

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

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

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

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

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

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

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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

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

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

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4350-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), styczeń 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

### **Karta niejawności**

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

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

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

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