MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LIPEGFILGRASTIMUM

INDICAȚIE: ***la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice)***

Data depunerii dosarului	**12.01.2022**
Numărul dosarului	**452**

PUNCTAJ: 85 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lipegfilgrastimum

1.2. DC: Lonquex 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L03AA14

1.4. Data primei autorizări: 25 iulie 2013

1.5. Deținătorul de APP: Teva B.V. Olanda

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**soluție injectabilă**
Concentraţii	**6 mg**
Calea de administrare	**subcutanată**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranţă**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 07.09.2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**1734,19 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**1734,19 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lonquex 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lonquex este indicat la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).	**Adulți** Pentru fiecare ciclu de chimioterapie, doza recomandată este de 6 mg de lipegfilgrastim (o singură seringă preumplută) de Lonquex, administrată la aproximativ 24 de ore după chimioterapia citotoxică. **Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste** Pentru copiii cu greutatea de 45 kg și peste, doza recomandată este de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Lonquex în fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la aproximativ 24 de ore după chimioterapia citotoxică. Pentru copiii cu greutatea mai mică de 45 kg, Lonquex este disponibil și în forma de prezentare cu flacon, putând fi astfel obținute mai corect dozele, conform greutății corporale.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți
Pacienți vârstnici: În studiile clinice efectuate cu un număr limitat de pacienți vârstnici nu s-a constatat nicio diferență relevantă asociată vârstei, cu privire la profilurile de eficacitate sau siguranță ale lipegfilgrastimului.
Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
Pacienți cu insuficiență renală: Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
Pacienți cu insuficiență hepatică: Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
Pacienți pediatrici (copii cu vârsta sub 2 ani): Siguranța și eficacitatea Lonquex la copiii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul Lonquex.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR): HAS - Haute Autorité de Santé

Beneficiul terapeutic aferent tehnologiei cu DCI Lipegfilgrastimum și DC Lonquex 6mg soluție injectabilă evaluată de către Comisia pentru Transparență pentru indicația : ,,*Lonquex este indicat la pacienți adulți pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice),,* a fost considerat a fi **important,** conform ultimului raport tehnic datat 18 septembrie 2019 și publicat pe site-ul HAS la data de 12 decembrie 2019.

Medicamentele comparator pentru tehnologia Lonquex validate de către experții francezi au fost:

- filgrastim
- lenograstim
- pegfilgrastim.

Dovezile clinice analizate de către experții francezi care au stat la baza avizului favorabil rambursării au provenit din 5 studii clinice:

1. studiul clinic cu protocol XM22-03 randomizat, dublu-orb, în care a fost testată non-inferioritatea terapiei LONQUEX (lipegfilgrastim) versus NEULASTA (pegfilgrastim) în ceea ce privește reducerea duratei neutropeniei severe provocate de primul ciclu de chimioterapie citotoxică, administrat la pacienții cu cancer de sân diagnosticați în stadiile II (cu risc ridicat), III sau IV; Acest studiu a fost detaliat în primul raport de evaluare a DCI Lipegfilgrastimum publicat la data de 29 octombrie 2014 pe site-ul HAS. Conform acestui raport Comisia pentru Transparență nu a avizat pozitiv rambursarea tehnologiei Lonquex prin sistemul de sănătate francez;

2. studiul clinic cu protocol XM22-ONC-305, de fază III b, randomizat, multicentric, deschis, în care a fost testată non-inferioritatea terapiei LONQUEX (lipegfilgrastim) față de terapia comparator NEULASTA (pegfilgrastim) în ceea ce privește durata neutropeniei severe la pacienții vârstnici cu o formă agresivă a limfomului non-Hodgkin cu celule B tratat conform schemei terapeutice R-CHOP-21 (schemă de tratament care a inclus 5 medicamente administrate în cicluri de 21 de zile: rituximab, ciclofosfamidă, hidroxiadriamicină, vincristină și prednison);

3. studiu cu protocol XM22-ONC-40041 de evaluare a siguranței terapiei cu Lonquex, desfășurat post-autorizare;

4. studiu observațional cu protocol TEVA-LEOS-PE;

5. studiu observațional cu protocol TV44689-ONC-40004.

Primele 2 studii sunt prezentate succint cu titlu informativ în cele ce urmează.

Criteriul principal de evaluare al primului studiu clinic a fost reprezentat de durata neutropeniei severe la ciclul 1 de chimioterapie.

Neutropenia severă a fost considerată neutropenia de grad 4 cu număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9 /L, iar durata neutropeniei severe a fost definită ca fiind numărul de zile după chimioterapie în care numărul absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/L.

Principalele criterii de includere în studiu a pacienților au fost reprezentate de:

- bărbați sau femei ≥ 18 ani
- diagnostic de cancer de sân în stadiul II cu risc crescut, III sau IV (clasificarea AJCC)
- chimioterapie cu docetaxel/doxorubicină planificată pentru 4 cicluri
- pacienți netratați cu chimioterapie anterioară
- indice ECOG ≤ 2
- numărul absolut de neutrofile (ANC) ≥ 1,5 x 10^9/L și număr de trombocite ≥ 100 x10^9/L
- funcții cardiace, hepatice și renale în limite normale.

Principalele criterii de non-includere în studiu a pacienților au fost reprezentate de:

- participarea la un studiu clinic cu 30 de zile înainte de randomizare
- expunerea anterioară la filgrastim, pegfilgrastim sau lenograstim sau alt G-CSF în curs de dezvoltare clinică, cu 6 luni înainte de randomizare
- hipersensibilitate cunoscută la docetaxel sau doxorubicină, filgrastim, pegfilgrastim sau lenograstim.
- neuropatie de gradul 2 sau mai mare
- tratament antibiotic sistemic cu 72 de ore înainte de chimioterapie
- tratament cu litiu
- tratament cronic cu corticosteroizi orali
- radioterapie sau intervenție chirurgicală asupra tumorii cu 4 săptămâni înainte de randomizare
- antecedente de transplant de măduvă osoasă sau de celule stem
- diagnostic de tumori maligne în ultimii 5 ani, altele decât carcinomul bazocelular, carcinomul spinocelular sau cancerul de col uterin
- orice boală sau afecțiune care în opinia investigatorului, ar putea determina afectarea toleranța pacientului
- sarcina sau alaptarea.

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a primi lipegfilgrastim 6 mg sau pegfilgrastim 6 mg prin injecție subcutanată în ziua 2 a fiecărui ciclu de chimioterapie.

În acest studiu clinic au fost randomizați 202 pacienți (reprezentând populația aflată în intenție de tratament).

Caracteristicile demografice au fost comparabile între cele două grupuri de tratament precum și între populația aflată în intenție de tratament și populația per protocol.

Caracteristicile inițiale ale pacienților în funcție de stadiul cancerului de sân sunt prezentate în tabelul următor.

Pacienții considerați eligibili au prezentat o greutate medie de 73,5 kg și vârsta medie de 50,5 ani.

Tabel nr. 1: Caracteristicile și evaluarea cancerului de sân în fiecare grup de tratament

	pegfilgrastim 6 mg n (%)	lipegfilgrastim 6 mg n (%)
Stadiu (n (%))		
II cu risc crescut	36 (35,6)	39 (38,6)
III	45 (44,6)	48 (47,5)
IV	20 (19,8)	14 (13,9)
Indice ECOG[a] (n (%))		
0	47 (46,5)	45 (44,6)
1	54 (53,5)	56 (55,4)
2	0	0

[a] Indicele ECOG:
0 = Complet activ - Pacientul poate efectua o activitate normală fără restricții
1 = Pacient ambulator, cu activități fizice intense restrânse, dar capabil să facă mișcare fără solicitări fizice semnificative - activitate domestică ușoară, activitate de birou.
2 = Pacient ambulator și capabil să se îngrijească singur, dar incapabil de activitate profesională sau desfășurată acasa. Repaus la pat pentru mai puțin de 50% din zi.

Rezultatele au fost analizate în populația per-protocol (PP) definită de pacienții randomizați pentru care nu a fost raportată nicio încălcare majoră a protocolului pe durata studiului.

Nr. de pacienți din fiecare grup de tratament din populația per protocol a fost 94.

Non-inferioritatea lipegfilgrastimului comparativ cu pegfilgrastim a fost demonstrată având în vedere rezultatele obținute în privința duratei neutropeniei severe din timpul primului ciclu de chimioterapie. Diferența în populația per-protocol între grupurile de tratament a fost de -0,218 zile cu 95% CI = [-0,498; 0,062]: limita superioară a intervalului de încredere a fost sub pragul de non-inferioritate predefinit (1 zi).

Rezultatele obținute prin analiza populației aflate în intenție de tratament au fost similare cu cele obținute în urma analizei populației per protocol.

Tabel 2: Rezultate obținute în populația per protocol

	Pegfilgrastim 6 mg N = 94	Lipegfilgrastim 6 mg N = 94
Durata neutropeniei severe medie ± abatere standard [zile]	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,9
Media diferenței celor mai mici pătrate IC 95%	-0,218 IC 95 %= [-0,498 à 0,062]	
Valoarea p	0,1260	

Criteriile secundare de evaluare au fost evaluate fără a fi ierarhizate și nu au fost supuse unei analize statistice robuste.

Procentul de evenimente adverse a fost de 98% (99/101 pacienţi) în grupul cu pegfilgrastim şi de 99% (100/101 pacienţi) în grupul cu lipegfilgrastim.

Procentul de evenimente adverse legate de tratament a fost de 25,7% (26/101) în grupul cu pegfilgrastim și de 27,7% (28/101) în grupul cu lipegfilgrastim.

Cele mai frecvente evenimente adverse legate de tratament au fost:

- dureri osoase [9,9% (10/101) în grupul pegfilgrastim față de 12,9% (13/101) în grupul lipegfilgrastim],
- mialgie [5,0% (5/101) vs. 6,9% (7/101)],
- eritem [3,0% (3/101) vs. 5,9% (6/101)],
- artralgie [0,0% vs. 3,0% (3/101)],
- greață [3,0% (3/101) vs. 2,0% (2/101)].

Procentul de întreruperi ale tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 2% (2/101) cu pegfilgrastim și de 3% (3/101) în grupul tratat cu lipegfilgrastim.

Procentul de întreruperi ale tratamentului pentru evenimentele adverse legate de tratament a fost de 1% (1/101) cu pegfilgrastim. Nu au existat întreruperi ale tratamentului din cauza evenimentelor adverse legate de tratament în grupul tratat cu lipegfilgrastim.

Evenimentele adverse severe (grade 3-4) au fost raportate la 34,7% dintre pacienți (35/101) din grupul cu pegfilgrastim și la 25,7% dintre pacienții (26/101) din grupul cu lipegfilgrastim. Principalele evenimente adverse severe au fost: neutropenie (21,8% vs 15,8%), alopecie (9,9% vs 8,9%), leucopenie (3,0% vs 5,0%), neutropenie febrilă (3,0% vs 1,0%), anemie (1,0% vs 2,0%) .

Evenimente adverse severe (grade 3-4) legate de tratament au fost raportate la 2 pacienți din grupul tratat cu pegfilgrastim (1 caz de neutropenie și 1 caz de tahicardie paroxistică) și la 1 pacient din grupul lipegfilgrastim (1 caz de epistaxis).

Un deces a fost raportat în timpul studiului în grupul lipegfilgrastim, în urma enterocolitei de gradul 4; acest deces nu a fost atribuit tratamentului administrat. Nu au fost raportate decese în grupul tratat cu pegfilgrastim.

Pentru cel de-al doilea studiu clinic, cu protocol XM22-ONC-305 criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de durata neutropeniei severe din timpul primului ciclu de chimioterapie corespunzător numărului de zile după administrarea chimioterapiei cu un nr. absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/L.

Principalele criterii secundare de evaluare au fost:

- incidența neutropeniei febrile per ciclu (definită în special prin temperatură ≥ 38,5°C și numărul absolut de neutrofile <0,5 x 10^9 /L);
- incidența neutropeniei febrile per ciclu de chimioterapie de chimioterapie (definită prin temperatură ≥ 38°C și numărul absolut de neutrofile <1 x 10^9/L);
- incidența neutropeniei foarte severe la ciclul 1, definită ca procentul de pacienți cu cel puțin o valoare a numărului absolut de neutrofile <0,1 x 10^9/L;

- incidența neutropeniei severe (grad 4) în ciclul 1 definită ca procentul de pacienți cu cel puțin o valoare a numărului absolut de neutrofile <0,5 x 10^9/L;
- proporția de pacienți care au urmat primul ciclu de chimioterapie și care au prezentat neutropenie severă cu durata <1 zi, <2 zile, <3 zile sau ≥3 zile;
- mediana valorii celei mai mici a numărului absolut de neutrofile (NADIR) la ciclul 1 (x 10^9 /L)
- incidenţa spitalizărilor din cauza neutropeniei febrile per ciclu de chimioterapie;
- toleranța terapiei;
- chestionarul EORTC-QLQ-C30 și FACT-N privind calitatea vieții.

Printre criteriile de includere în studiu s-au numărat următoarele:
- pacient cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 de ani;
- limfom non-Hodgking agresiv cu celule B, confirmat prin histologie;
- chimioterapie planificată cu cel puțin 6 cicluri de R-CHOP-21;
- ECOG ≤ 2;
- speranța de viață de minim 3 luni;
- număr absolut de neutrofile ≥ 1,5 x 10^9/L;
- plachete ≥ 100 x 10^9/L;
- hemoglobina ≥ 9,0 g/dL.

Printre criteriile de non-includere în studiu s-au numărat următoarele:
- alt regim chimioterapic în ultimele 3 luni;
- intervenție chirurgicală majoră, biopsie, leziuni traumatice cu 28 de zile înainte de începerea chimioterapiei;
- tulburări cardiace precum: insuficiență cardiacă cu stadiul NYHA ≥ 2, angină instabilă sau precoce, infarct miocardic care apare cu mai puțin de 6 luni înainte de începerea chimioterapiei, aritmie cardiacă care necesită tratament antiaritmic, hipertensiune arterială necontrolată;
- eveniment tromboembolic arterial sau venos, cum ar fi: accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară cu 6 luni înainte de începerea chimioterapiei.

Pentru pacienții incluși în studiu a fost prevăzută administrarea până la 6 cicluri de chimioterapie RCHOP-21. Fiecare ciclu de chimioterapie s-a desfășurat pe o perioadă de 21 de zile. Schema de chimioterapie a fost următoarea:
- rituximab 375 mg/m² (ziua 1)
- ciclofosfamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² (ziua 2)
- prednison 100 mg pe cale orală (ziua 2 până la ziua 6)
-lipegfilgrastim sau pegfilgrastim a fost administrat în ziua 3 a fiecărui ciclu de chimioterapie, după măsurarea temperaturii pacientului.

O vizită de urmărire a fost prevăzută în protocol la 270 de zile după primirea primei doze de chimioterapie.

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi unul din următoarele tratamente:
- lipegfilgrastim 6 mg (LONQUEX)
- pegfilgrastim 6 mg (NEULASTA).

Numărul de pacienți randomizați în cadrul acestui studiu a fost 101. Dintre aceștia, 2 pacienți au fost excluși din studiu după ce au primit chimioterapia, fără a primi însă tratamentul de studiu (grupul de tratament din care au provenit acești pacienți nu a fost specificat).

Dintre cei 99 de pacienții incluși în studiu, 96 (97%) au primit cel puțin o doză de tratament.

Populația per protocol a fost formată din 85 de pacienți (86%).

83 dintre cei 99 de pacienți (84%) au finalizat studiul.

Mediana de vârstă a pacienților incluși în studiu a fost de 75 de ani.

51% dintre pacienții randomizați au fost femei.

Rezultatele obținute în privința criteriului principal de evaluare

Non-inferioritatea lipegfilgrastimului față de pegfilgrastim a fost demonstrată în populația per protocol, cu o medie a duratei neutropeniei severe în grupul lipegfilgrastim (n=41) de 0,8 zile (± 0,92) și în grupul pegfilgrastim (n = 44) de 0,9 zile (± 1,11).

Diferența medie ajustată a duratei neutropeniei severe a fost de -0,3 zile (IC 95%= [-0,70 0,19], valoarea p nu a fost disponibilă însă valoarea limitei superioare a intervalului de încredere de 95% a fost situată sub pragul de non-inferioritate predefinit (1 zi).

Rezultatele în populația aflată în intenție de tratament au fost în concordanță cu cele observate în populația per protocol.

Rezultatele obținute în privința criteriilor secundare de evaluare

Datorită lipsei de gestionare a variației riscului alfa care nu a fost stabilită prin protocol, criteriile secundare au fost considerate ca fiind exploratorii de către experții francezi. Rezultatele obținute în privința criteriilor secundare de evaluare sunt prezentate cu titlu informativ în tabelul următor.

Tabel nr. 3: Rezultate obținute în populația per protocol privind criteriile secundare de evaluare din studiul XM22-ONC-305

Criterii secundare de evaluare	Pegfilgrastim N=44	Lipegfilgrastim N=41
Incidența neutropeniei febrile per ciclu (definită în special prin temperatură ≥ 38,5°C și numărul absolut de neutrofile <0,5 x 10^9 /L) , n (%)	1 (2)	1 (2)
Incidența neutropeniei febrile per ciclu (definită prin temperatură ≥ 38°C și numărul absolut de neutrofile < 1 x 10^9/L), n (%)	2 (5)	5 (12)
Incidența neutropeniei foarte severe la ciclul 1, n (%)	8 (18)	5 (12)
Incidența neutropeniei severe la ciclul 1, n (%)	23 (52)	21 (51)
Durata neutropeniei severe în perioada ciclului 1 de chimioterapie, n (%)		
< 1 zi	21 (48)	20 (49)
< 2 zile	32 (73)	34 (83)
< 3 zile	39 (89)	38 (93)
≥ 3 zile	5 (11)	3 (7)

Mediana valorii celei mai mici a numărului absolut de neutrofile (NADIR) la ciclul 1 (x 10^9 /L)	1,1937 ± 1,92099	1,0012 ± 1,35637
Incidența sptalizărilor per ciclu de chimioterapie datorită neutropeniei febrile, n (%)	1/44 (2)	5/41 (12)

În privința stabilirii unui beneficiu adițional al terapiei cu lipegfilgrastim comparativ cu pegfilgrastim, Comisia pentru Transparență a avut în vedere următoarele aspecte:

- demonstrarea non-inferiorităţii terapiei cu LONQUEX (lipegfilgrastim) față de NEULASTA (pegfilgrastim) în ceea ce privește durata neutropeniei severe în timpul primului ciclu de chimioterapie, pe baza rezultatelor provenite din 2 studii clinice,
- absenţa datelor demonstrative privind reducerea episoadelor de neutropenie febrilă,

și a decis că nu există niciun avantaj suplimentar adus de noua tehnologie versus tehnologia comparator.

Nivelul de rambursare propus de către Comisia pentru Transparență pentru tehnologia cu DCI Lipegfilgrastimum a fost de 100%.

3.2. *ETM bazată pe cost-eficacitate*

3.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Lipegfilgrastimum și indicația de la punctul 1.9.

3.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC la data de 7 aprilie 2014 a fost publicat raportul de evaluare a tehnologiei Lonquex cu indicația ,,*reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice)*,,.

Acest raport având nr. 908/13, atestă că medicamentul cu DCI Lipegfilgrastimum a primit aviz favorabil rambursării în Scoția, cu restricția de a fi utilizat doar pentru pacienții pentru care este necesară administrarea de factori stimulatori ai coloniilor de granulocite cu acțiune de lungă durată. **Această restricție menționată în raportul scoțian, nu reprezintă în opinia DETM o restricție față de RCP Lonquex, în condițiile prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat**.

Dovezile clinice analizate de către experții scoțieni au provenit din studiul clinic pivotal, de fază III, multicentric, randomizat dublu-orb, în care a fost comparat medicamentul lipegfilgrastim cu medicamentul pegfilgrastim.

Evaluatorii scoțieni au considerat medicamentul pegfilgrastim ca fiind comparatorul relevant pentru tehnologia Lonquex, întrucât acesta apaține clasei de medicamente care stimulează coloniile de granulocite având acțiune de lungă durată.

3.2.3 *IQWIG - Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit imGesundheitswesen*
G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-urile instituțiilor germane implicate în evaluarea tehnologiilor medicale nu sunt publicate rapoarte de evaluare a tehnologiei Lonquex.

În plus, solicitantul a declarat că nu există informații disponibile referitoare la evaluarea lipegfilgrastim de către IQWIG.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI LIPEGFILGRASTIMUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ŞI MAREA BRITANIE

În tabelul următor sunt prezentate informații furnizate de către solicitant privind rambursarea medicamentului cu DCI Lipegfilgrastimum în statele membre ale UE și Marea Britanie.

Tabel nr. 4 : Rambursarea medicamentului Lonquex în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condiție de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1	Austria	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
2.	Bulgaria	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
3.	Croația	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
4.	Republica Cehă	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
5.	Danemarca	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
6.	Finlanda	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
7.	Germania	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
8.	Grecia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
9.	Italia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
10.	Letonia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
11.	Luxemburg	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
12.	Polonia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
13.	Slovacia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
14.	Slovenia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
15.	Spania	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
16.	Suedia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
17.	Ungaria	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
18.	Marea Britanie	Da	Date indisponibile	Date indisponibile

5. COSTURILE TERAPIEI

Medicamentul comparator propus de către solicitant pentru tehnologia Lonquex are DCI Pegfilgrastimum și DC Pelmeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, medicamentul cu DCI Pegfilgrastimum este listat la poziția 67 în P3: Programul naţional de oncologie, SECŢIUNEA C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,,* SUBLISTA C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,*. Medicamentul este adnotat cu simbolul ,,**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 09.08.2022 protocolul terapeutic a DCI Pegfilgrastimum este următorul:

,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM

I. Indicaţii:

*- reducerea duratei neutropeniei şi incidenţei neutropeniei febrile **la pacienţii adulţi** trataţi cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice.*

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile > 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie

- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)

- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile > 10% dar < 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienţii prezintă alţi factori de risc asociaţi (vezi tabelul nr. 1)

- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile < 10% profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

a. Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie

- Număr absolut de neutrofile < 0,5 X 109/l sau < 1,0 X 109/l care se estimează că va scădea sub 0,5 X 109/l în interval de 48 ore, însoţit de febră sau semne clinice de sepsis

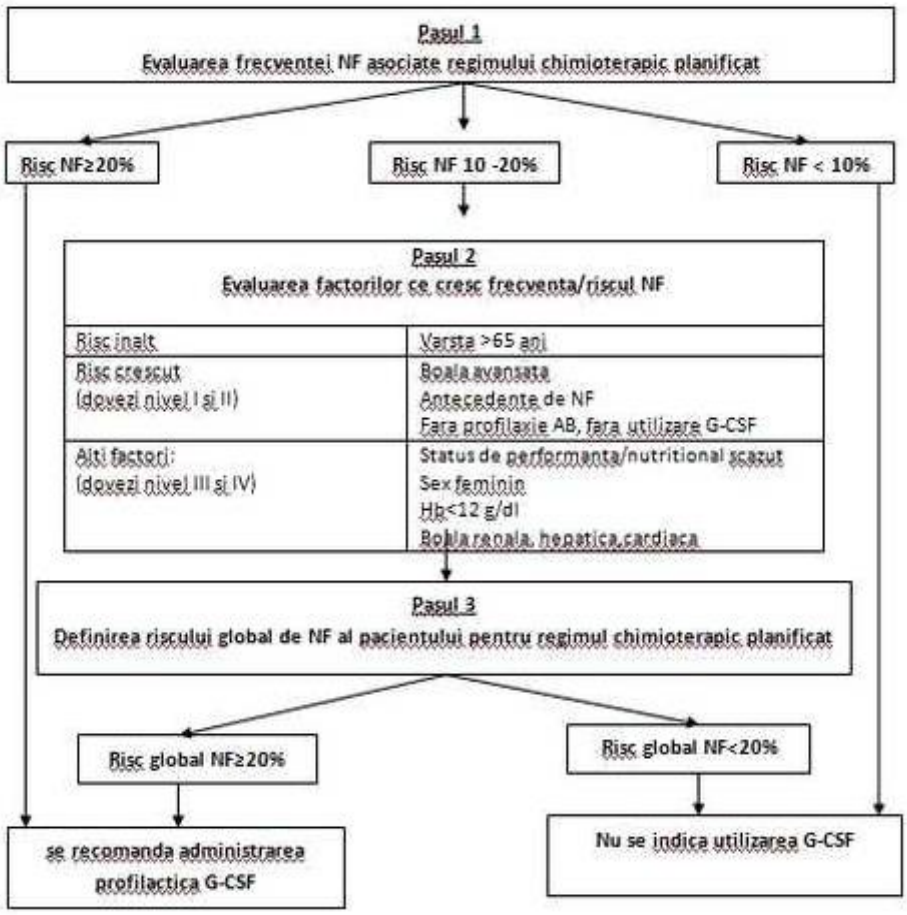
b. Infecţii cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie şi/sau febră

c. Toleranţa dificilă la tratament adjuvant care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabelul nr. 1



III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
5. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puţin 24 ore după terapia citostatică.

V. Monitorizarea tratamentului:

a. ex clinic:
- semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
- apariţia edemelor
- dimensiunile splinei

b. hemoleucograma
c. probe hepatice şi renale
d. albumina serică
e. probe bacteriologice
f. ex sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută
g. radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:
- Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febră şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacţii de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:
- iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.,,

Având în vedere prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultma completare din data de 31.07.2020 privind comparatorul, DETM consideră că medicamentul cu DCI Pegfilgrastimum îndeplinește criteriile legislative pentru a fi comparator în cazul tehnologiei Lonquex.

În acest context, amintim prevederile legislative privind efectuarea costului terapiei:
,,Costul terapiei - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici,,.

Conform O.M.S. nr. 443/2022 actualizat, cu ultima actualizare din data de 07.09.2022,

- medicamentul cu DC Pelmeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este condiționat în cutie cu ambalaj tip blister ce conține 1 seringă preumplută x 0,6 ml sol. inj. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1855,18 lei.
- medicamentul cu DC Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (DAPP JUTA PHARMA GMBH) este condiționat în cutie cu 1 seringă preumplută cu dop din cauciuc și ac din oțel inoxidabil cu garda automata a acului x 0,6 ml sol. inj. (6 mg pegfilgrastim) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1826,51 lei.

Având în vedere prevederile legislative privind alegerea medicamentului ,,*cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării*,, considerăm comparatorul cu DC Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

Conform RCP Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută precum și conform protocolului elaborat de către Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății pentru medicamentul cu DCI Pegfilgrastimum, este recomandată o doză de pegfilgrastim 6 mg (o singură seringă preumplută) pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapie.

Considerând ciclurile de chimioterapie de 21 de zile și luând în considerare efectuarea a 6 cicluri de chimioterapie per an,

- costul terapiei cu DCI Pegfilgrastimum pentru 1 an de zile este de 10.959,06 lei (6 administrări x 1826,51 lei).
- costul terapiei cu DCI Lipegfilgrastimum pentru 1 an de zile este 10.405,14 lei (6 administrări x 1734,19 lei).

Așadar, impactul bugetar produs de noua tehnologie asupra bugetului anual alocat este negativ (- 5.05%).

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. DCI-uri noi care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	**15**
2. DCI-uri noi, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie	**15**
3. DCI-uri noi pentru care nu s-a emis raport de evaluare de către instituțiile germane	**0**
4. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie **DCI-uri noi compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie**	**25**
5. Costurile terapiei: Impact bugetar negativ	**30**
TOTAL	**85 de puncte**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Lipegfilgrastimum** având indicația ,,***la pacienți adulți pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice),,*** **întrunește punctajul de includere necondiționată în *Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Lipegfilgrastimum** și indicația:,, ***la pacienți adulți pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice),,.***

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU