



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: FILGRASTIMUM (G-CSF)**

**INDICAȚIA: NEUTROPENIE**

**SOLICITARE: Eliminarea notării cu (\*\*)**

Data evaluării

05.10.2016





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

### 1.1 Indicația terapeutică

Filgrastim este indicat pentru:

- Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile (NF) la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilă pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se efectuează terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită. Siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.
- Mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).
- La pacienți, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, cu număr absolut de neutrofile (NAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  și cu antecedente de infecții severe sau recurente, administrarea îndelungată a filgrastimului este indicată pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.
- Tratatamentul neutropeniei persistente (NAN  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) la pacienți cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni de management al neutropeniei sunt inadecvate.

### 1.2 Cod ATC: L03AA02

### 1.3. Sublista și procentul de compensare:

● Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”

- P3: Programul național de oncologie, poziția 67\*\*

### 1.4. Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), Forma farmaceutică și Concentrația medicamentului, Pretul cu amănuntul maximal cu TVA/Unitatea terapeutică, conform CANAMED ediția 28 aprilie 2016.

Medicamentele **biosimilare** corespunzătoare DCI Filgrastim disponibile sunt prezentate în tabelul de mai jos:





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Nr	DC	DAPP	Statut	Forma	Concentratie	Pret/Unitate terapeutica (lei)
1	ACCOFIL 30MU/0,5ml SOL INJ.SAU PERFUZABILA IN SERINGA PREUMPLUTA	ACCORD HEALTHCARE LIMITED-MAREA BRITANIE	biosimilar	SOL. INJ. SAU PERF. IN SERINGA PREUMPLUTA	30MUI/0,5ml	101,99
2	ACCOFIL 30MU/0,5ml SOL INJ.SAU PERFUZABILA IN SERINGA PREUMPLUTA	ACCORD HEALTHCARE LIMITED-MAREA BRITANIE	biosimilar	SOL. INJ. SAU PERF. IN SERINGA PREUMPLUTA	30MUI/0,5ml	92,674
3	ACCOFIL 48MU/0,5ml SOL INJ. SAU PERFUZABILA IN SERINGA PREUMPLUTA	ACCORD HEALTHCARE LIMITED - MAREA BRITANIE	biosimilar	SOL. INJ. SAU PERF. IN SERINGA PREUMPLUTA	48MUI/0,5ml	150,28
4	ACCOFIL 48MU/0,5ml SOL INJ. SAU PERFUZABILA IN SERINGA PREUMPLUTA	ACCORD HEALTHCARE LIMITED - MAREA BRITANIE	biosimilar	SOL. INJ. SAU PERF. IN SERINGA PREUMPLUTA	48MUI/0,5ml	136,15
5	NIVESTIM 30MUI/0,5ml	HOSPIRA UK LIMITED-MAREA BRITANIE	biosimilar	SOL. INJ./ PERF.	300mcg/0.5ml	106,198
6	NIVESTIM 48MUI/0,5ml	HOSPIRA UK LIMITED-MAREA BRITANIE	biosimilar	SOL. INJ./ PERF.	480mcg/0.5ml	162,8
7	TEVAGRASTIM 30MUI/0.5ml	TEVA GMBH - GERMANIA	biosimilar	SOL. INJ./ PERF.	300mcg/ 0.5ml	119,56
8	TEVAGRASTIM 48MUI/0.8ml	TEVA GMBH- GERMANIA	biosimilar	SOL. INJ./ PERF.	480mcg/ 0.8ml	170,84
9	ZARZIO 30MUI/0,5ml	SANDOZ GMBH - AUSTRIA	biosimilar	SOL. INJ./ PERF. IN SERINGA PREUMPLUTA	60MUI/ml	110,87
10	ZARZIO 48MUI/0,5ml	SANDOZ GMBH - AUSTRIA	biosimilar	SOL. INJ./ PERF. IN SERINGA PREUMPLUTA	96MUI/ml	170,38



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (\*), (\*\*), (\*\*\*) SAU (\*\*\*\*):

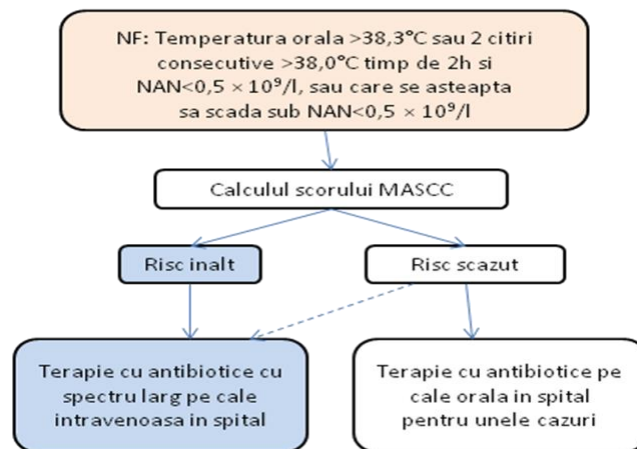
Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza eliminarea notării cu ( \* \*) a unei DCI deja compensate sunt:

- Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament ) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim d6e pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

### a) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;

Conform ghidului ESMO 2016 pentru Managementul NF (J. de Klastersky 2016), NF este una dintre cele mai frecvente și grave complicații ale chimioterapiei anticanceroase, constituind o cauză majoră de morbiditate și de scădere a eficacității medicației anticanceroase datorită temporizării și reducerii dozelor medicației oncologice. Deși mortalitatea cauzată de NF s-a redus constant, ea rămâne în prezent semnificativă.

Managementul NF este prezentat succint în **Figura 1**, de mai jos:



NAN: număr absolut de neutrofile  
Modificat după ghidul ESMO 2016



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Scorul MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) este prezentat în tabelul următor:

**Tabel I: Indicele de evaluare MASCC**

Caracteristică	Scor
Manifestările bolii subjacente: simptome absente sau ușoare	5
Manifestările bolii subjacente: simptome moderate	3
Manifestările bolii subjacente: simptome severe	0
Fără hipotensiune arterială (TA sistolice >90 mmHg)	5
Fără boală pulmonară obstructivă cronică	4
Tumori solide/limfom fără infecții fungice anterioare	4
Fără deshidratare	3
Statusul de pacient din ambulatoriu (la debutul febrei)	3
Vârsta <60 de ani	2

Scorurile MASCC  $\geq 21$  sunt asociate cu un risc mic de complicații. Punctele atribuite variabilei „manifestările bolii subjacente”, nu se cumulează, astfel încât, scorul maxim teoretic este de 26.

Scorul MASCC permite clinicianului să evalueze rapid riscurile, înainte de a avea acces la numărul de neutrofile și fără să cunoască extensia cancerului subjacent.

S-a estimat că un scor MASCC  $\geq 21$  se corelează cu o rată a mortalității < 5%, iar un scor MASCC < 15%, se corelează cu o rată a mortalității de aproximativ 40%.

S-a apreciat că pacienții cu NF, care asociază un risc mic de complicații (evaluat prin scorul MASCC) sunt tratați frecvent cu antibiotice în ambulator, iar pacienții cu NF și risc mare de dezvoltare a complicațiilor sunt de regulă, spitalizați necesitând administrarea de antibiotice cu spectru larg.

NF poate fi prevenită în mod eficace utilizând factorii de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Dintre medicamentele de tipul G-CSF cele mai frecvent utilizate sunt: filgrastim și peg-filgrastim.

Aceste medicamente pot fi administrate în cadrul profilaxiei primare (imediat după terminarea primului ciclu de chimioterapie) sau secundare (G-CSF administrat pentru un ciclu chimioterapic, în urma unui episod de NF).

Riscul dezvoltării NF este maximal în timpul administrării primului ciclu de chimioterapie.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

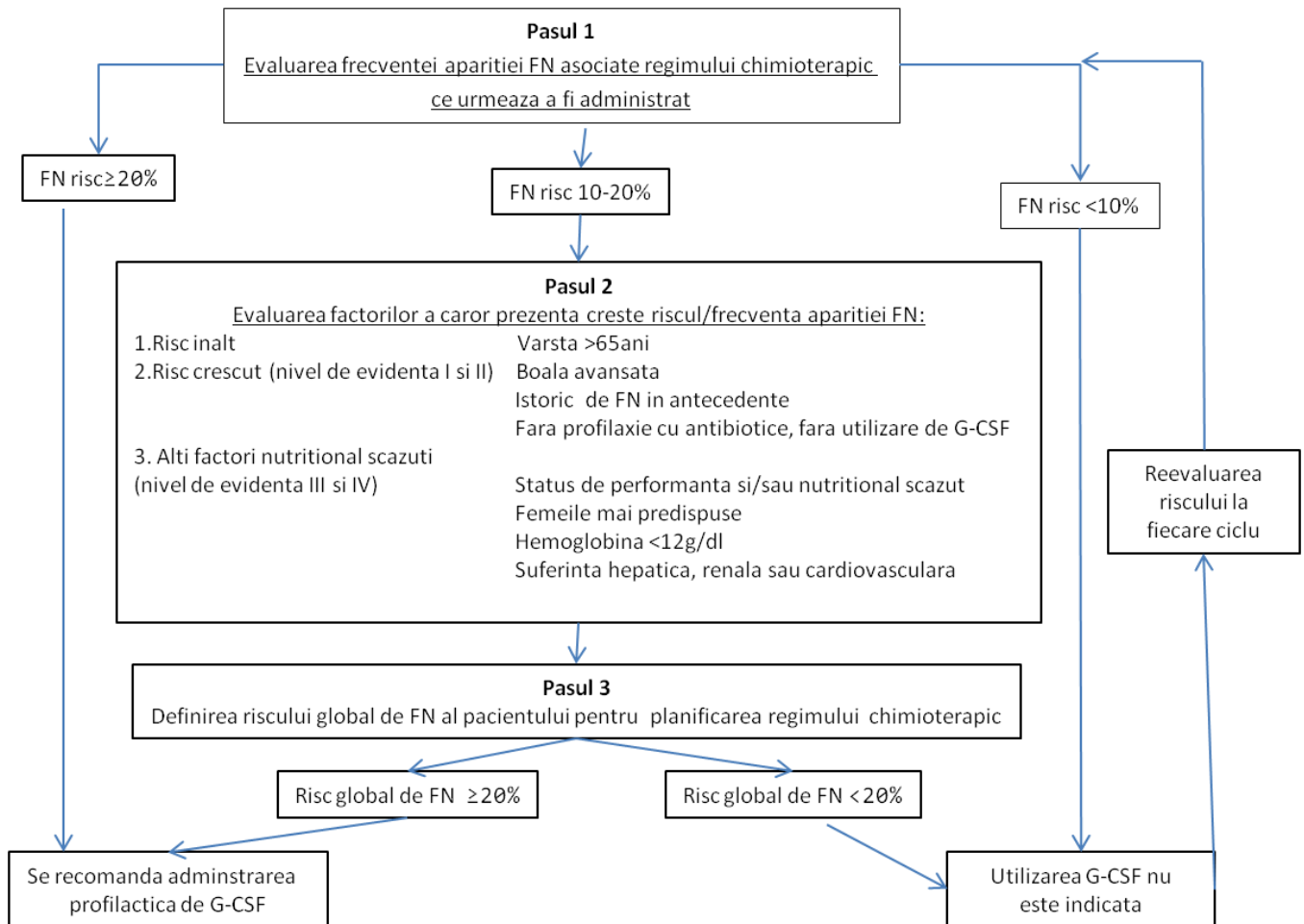
#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Algoritm de administrare a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cadrul profilaxiei primare este prezentat în schema următoare:



Rezultatele unor metaanalize au arătat că efectuarea profilaxiei primare cu G-CSF la pacienții cu tumori solide, reduce cu cel puțin 50% riscul apariției NF, fără a fi influențat răspunsul tumoral sau supraviețuirea globală a pacienților.

Cele mai multe ghiduri recomandă administrarea profilactică de G-CSF pentru toate ciclurile chimioterapice, dacă riscul dezvoltării NF este > 20%.

Riscul apariției NF este diferit în funcție de tipul medicamentelor anticanceroase utilizate.

Decizia terapeutică de administrare a G-CSF este influențată de vârsta pacientului și de comorbiditățile asociate, în cazul pacienților încadrați în grupa de risc intermediar (10-20%).



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Terapia cu G-CSF poate fi luată în considerare și pentru alte categorii de pacienți precum:

- pacienți cu rezerve medulare diminuate ca urmare a ședințelor de radioterapie intensivă
- pacienți cu neutropenie în contextul infecției HIV.

Profilaxia secundară cu G-CSF este rezervată situațiilor care impun reducerea dozelor de chimioterapice administrate sau temporizarea utilizării acestora, dar nu se dorește aplicarea uneia din cele două măsuri.

Sunt descrise puține complicații asociate administrării de G-CSF. Cele mai frecvente efecte adverse sunt minore sau moderate și sunt reprezentate de durerile osoase.

Conform Aapro MS, 2011-EORTC2010, incidența neutropeniei severe poate fi redusă folosind tratamentul profilactic cu G-CSFs, precum filgrastim, lenograstim sau pegfilgrastim.

În Europa, administrarea profilactică cu G-CSFs precum filgrastim (inclusiv formele biosimilare aprobate), lenograstim sau a formei peg-ilate a G-CSF (pegfilgrastim)- cu o durată de acțiune prelungită este folosită pentru tratarea pacienților cu risc, sunt disponibile pentru a reduce riscul neutropeniei induse de chimioterapie.

Totuși folosirea tratamentului profilactic cu G-CSF variază destul de mult în practica clinică atât în momentul aplicării terapiei cât și în ceea ce privește categoriile de pacienți cărora le este oferită. Nevoia unor reguli europene generale de aplicare au condus la publicarea pentru prima dată a Ghidului European al EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) în 2006 pentru utilizarea G-CSF oncologici adulți cu risc de NF indusă de chimioterapie. Un studiu de literatură nou a fost realizat pentru a se asigura ca recomandările sunt actuale și utile practicii clinice în Europa. Recomandăm ca factorii de risc pentru reacțiile adverse precum vârsta  $\geq 65$  ani și numărul de neutrofile să fie evaluate în riscul global al NF înaintea administrării fiecărui ciclu de chimioterapie. Este important ca după un prim episod de NF pacienții să primească administrarea profilactică de G-CSF în cicluri succesive.

Tabelul II listează o serie extinsă de regimuri chimioterapice considerate a fi cu risc înalt ( $\geq 20\%$ ) sau intermediar (10–20%) de NF. G-CSF profilactic continuă să fie recomandat la pacienții care primesc schema de chimioterapie cu risc înalt de NF. Când se folosește o schemă de chimioterapie asociată cu un risc de NF de 10–20%, o atenție deosebită trebuie acordată factorilor de risc legați de pacienți care ar putea crește riscul global de NF. În situațiile în care regimurile chimioterapice de tip *dose-dense* (frecvența crescută) sau *dose-intense* (doza crescută) cresc supraviețuirea pacienților administrarea profilactică de G-CSF este recomandată. Dacă reducerile intensității sau densității dozei chimioterapiei sunt asociate cu o prognoză slabă, profilaxia primară cu G-CSF poate fi folosită în suportul chimioterapiei. Dovezi din practica clinică arată că filgrastim, lenograstim și pegfilgrastim au eficacitate clinică și se recomandă utilizarea oricăruia dintre aceste medicamente pentru a preveni NF și complicațiile legate de NF. Biosimilarele filgrastim sunt aprobate în Europa. Atât timp cât alte forme de G-CSF, inclusiv biosimilarele sunt administrate ca injecții



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

zilnice, pegfilgrastim permite o administrare unică per ciclu. Alegerea dintre diferitele formulări revine fiecărui clinician.

Ghidurile internaționale actuale din SUA (ASCO- American Society of Clinical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network), din Canada și Europa (EORTC; ESMO-European Society for Medical Oncology) susțin în mod consistent nivelul de 20% pentru administrarea de rutină a G-CSF la pacienții cu tumori solide și limfom.

#### Recomandările ghidului EORTC 2011 privind terapia cu G-CSF

##### ● **Recomandarea 1: factori de risc ce privesc pacientul și care cresc incidența NF**

Factorii de risc legați de pacient ar trebui incluși în evaluarea globală a riscului de NF înainte de administrarea fiecărui ciclu de chimioterapie. O atenție deosebită ar trebui acordată riscului crescut de NF prezentat de pacienții varstnici de  $\geq 65$  de ani.

Alți factori care ar putea influența riscul apariției NF sunt reprezentați de: stadiul avansat al bolii; existența unor episoade anterioare de NF; lipsa administrării G-CSF și absența profilaxiei cu antibiotice.

Ghidurile pentru NF, EORTC 2011 și EORTC Infectious Disease Group nu recomandă administrarea profilactică nejustificată a antibioticelor în cazul pacienților care prezintă tumori solide sau limfoame (nivel de recomandare B).

##### ● **Recomandarea 2: regimurile de chimioterapie asociate unui risc crescut de NF**

S-a observat că schemele chimioterapice utilizate se asociază cu riscuri variate de dezvoltare a NF (nivel de recomandare: A/B în funcție de nivelul de evidență pentru fiecare regim de chimioterapie). În tabelul II sunt prezentate câteva dintre regimurile chimioterapice utilizate și riscul estimat de dezvoltare a NF.

##### ● **Recomandarea 3: G-CSF în suportul chimioterapiei**

În situațiile în care chimioterapia de tip *dose-dense* sau *dose-intense* determină obținerea unor beneficii în privința supraviețuirii pacienților, se recomandă administrarea profilactică de G-CSF (nivel de recomandare: A).

Profilaxia primară cu G-CSF se recomandă a fi efectuată și în scopul menținerii dozelor de medicamente chimioterapice din regimurile *dose-dense* sau *dose-intense*, dacă se apreciază că reducerea dozelor medicamentelor anticanceroase administrate se asociază cu un prognostic slab în ceea ce privește supraviețuirea.

Un exemplu poate fi atunci când pacientul primește un adjuvant sau un eventual tratament curativ sau când intenția tratamentului este de a prelungi viața (nivel de recomandare: A). Atunci când intenția de







## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

tratament este paleativă ar trebui luate în considerare utilizarea unor chimioterapii mai puțin mielosupresive sau modificarea dozei sau a schemei de tratament (nivel de recomandare: B).

#### ● **Recomandarea 4: impactul riscului global de NF asupra utilizării G-CSF**

Riscul complicațiilor legate de NF ar trebui evaluat individual pentru fiecare pacient la începutul fiecărui ciclu terapeutic. În momentul evaluării, clinicianul ar trebui să considere și posibilele riscuri legate de pacient (recomandarea 1), regimul chimioterapic, complicațiile evaluate (recomandarea 2 și 3) și intenția de tratament (recomandarea 3).

Administrarea profilactică a G-CSF este recomandată când este apreciat un risc global de apariție a NF de 20%.

Pentru situațiile în care schemele chimioterapice utilizate se asociază cu un risc de NF între 10–20% o atenție deosebită ar trebui să fie acordată evaluării caracteristicilor pacientului care ar putea crește riscul global de NF (nivel de recomandare: A).

#### ● **Recomandarea 5: G-CSF la pacienții cu NF**

Tratamentul cu G-CSF în cazul pacienților cu tumori solide și limfom malign, care prezintă NF este indicat doar în situații speciale: pacienți care nu răspund la antibioterapia potrivită și care dezvoltă complicații infecțioase ce pun viața în pericol, precum sepsis sever sau șoc septic (nivel de recomandare: B)

#### ● **Recomandarea 6: Alegerea principiului activ**

Filgrastim, lenograstim și pegfilgrastim prezintă eficacitate clinică și utilizarea acestora este recomandată conform ghidurilor practice în vigoare pentru prevenția NF și a complicațiilor legate de NF după indicație. Biosimilarele filgrastim se regăsesc printre opțiunile terapeutice în Europa (nivel de recomandare: A).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

**Tabel II.** Schemele de tratament uzuale asociate unui risc de NF intermediar sau crescut

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)	
Breast cancer	>20	AC → docetaxel <sup>43,109,110</sup>	5–25	
		Docetaxel → AC <sup>109</sup>	40	
		Doxorubicin/docetaxel <sup>111,112</sup>	33–48	
		Doxorubicin/paclitaxel <sup>43,86,113</sup>	21–32	
		TAC <sup>43,60,114</sup>	22–25 (no PP)	
			5–7 (PEG-F PP)	
		DD/DDG FEC <sup>115</sup>	71/59	
		DDG <sup>c</sup> doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide <sup>116</sup>	2 (with PP)	
		DDG <sup>c</sup> doxorubicin/ cyclophosphamide → paclitaxel <sup>116</sup>	2 (with PP)	
		DDG epirubicin/cyclophosphamide <sup>117</sup>	8 (with PP)	
	10–20	AC <sup>4,43</sup>	10–20	
		Doxorubicin/vinorelbine <sup>118</sup>	15	
		Docetaxel, <sup>43,119</sup>	16–17	
		Capecitabine/docetaxel <sup>43,119</sup>	13	
		Cyclophosphamide/mitoxantrone <sup>120</sup>	11	
		FEC-D <sup>77,80</sup>	25–46 in clinical practice	
		FEC-100 <sup>121,d</sup>	13 despite PP	
			17 despite SP	
		AC <sup>122,d</sup>	14	
		Epidoxorubicin/cyclophosphamide <sup>a,123</sup>	13	
		CEF <sup>117</sup>	14	
		<10	FEC 120 <sup>117,124</sup>	9–14
			CMF <sup>125,126</sup>	0–3
CMF oral <sup>124</sup>	1			
Doxorubicin/cyclophosphamide <sup>120</sup>	0–3			
Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide <sup>116</sup>	3			
Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel <sup>116</sup>	5			
FAC 50 <sup>127</sup>	5			
Epirubicin/cyclophosphamide ± lomidamide <sup>128</sup>	7			
Small cell lung cancer	>20	ACE <sup>1,14,45,88,129,130</sup>	24–57	
		Topotecan <sup>a,43,131</sup>	28	
		ICE <sup>132</sup>	24	
		VICE <sup>133</sup>	70	
		DDG <sup>c</sup> ACE <sup>88,129</sup>	34–56	
	10–20	DDG <sup>c</sup> ICE <sup>132</sup>	18	
		DDG <sup>c</sup> CAV → PE <sup>134</sup>	4	
		CAV <sup>135</sup>	14	
		Etoposide/carboplatin <sup>43</sup>	10–20	
		Topotecan/cisplatin <sup>43,136</sup>	19	
	<10	Tirapazamine/cisplatin/etoposide/irradiation <sup>137</sup>	14	
		CODE <sup>138</sup>	19	
		CAV → PE <sup>138,139</sup>	3–9	
		Paclitaxel/carboplatin <sup>140</sup>	9	
		Non-small cell lung cancer	>20	Docetaxel/carboplatin <sup>43,85</sup>
Etoposide/cisplatin <sup>a,141</sup>	54			
10–20	Cisplatin/vinorelbine/cetuximab <sup>105</sup>		22	
	VIG <sup>43,142</sup>		25	
	Paclitaxel/cisplatin <sup>43,143</sup>		16	
<10	Docetaxel/cisplatin <sup>143,144</sup>		5–11	
	Vinorelbine/cisplatin <sup>145,146</sup>		1–10	
	Paclitaxel/carboplatin <sup>143,147,148</sup>		0–9	
	Gemcitabine/cisplatin <sup>149,150</sup>		1–7	
	Gemcitabine/cisplatin <sup>143</sup>		4	
Bevacizumab/paclitaxel/carboplatin <sup>106</sup>	5.2			



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)	
Non-Hodgkin's lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia	>20	DHAP <sup>43,151</sup>	48	
		ESHAP <sup>43,151-153</sup>	30-64	
		R-ESHAP as salvage after prior rituximab (R) <sup>154</sup>	33.5%	
		CHOP-21 <sup>4,155</sup>	17-50	
		DD/DDG <sup>c</sup> VAPEC-B <sup>43,156</sup>	44/23	
		DD/DDG <sup>c</sup> ACVBP <sup>18,43</sup>	78/52	
		Hyper CVAD + rituximab (Burkitt's lymphoma) <sup>43</sup>		
		ICE/R-ICE <sup>43,157,158</sup>	11.5-24 with PP	
		Stanford V <sup>159</sup>	Grade 3-4 neutropenia, 25%	
		MOPPEB-VCAD <sup>159</sup>	Grade 3-4 neutropenia, 49%	
		FC <sup>160</sup>	35	
		FC <sup>82</sup>	10%, despite PP <sup>e</sup>	
		FCR <sup>84</sup>	Grade 3-4 neutropenia 33.7%	
		10-20	ACOD <sup>43,161</sup>	11
		R-CHOP-21 <sup>43,161</sup>	19	
Fludarabine/mitoxantrone <sup>43,162</sup>	11			
Dose adjusted EPOCH <sup>163,164</sup>	19% of cycles <sup>163</sup>			
	51 <sup>164</sup>			
	Mega CHOP-R-Ara-C cyclophosphamide (mantle cell) <sup>165</sup>	15		
	RGemP <sup>166</sup>	61% grade 3 or 4 neutropenia		
	RGemOx (elderly patients) <sup>167</sup>	43% grade 3 or 4 neutropenia <sup>167</sup>		
Hodgkin's disease	>20	BEACOPP <sup>168-170</sup>	>90% grade 4 leukopenia <sup>168</sup> 54% grade 3-4 neutropenia <sup>169</sup> 10% septic deaths <sup>170</sup>	
		ABVD (Hodgkin's lymphoma) <sup>171</sup>	4	
		CEC <sup>169</sup>	48% grade 3-4 neutropenia	
		IGE <sup>172</sup>	28% grade 3-4 neutropenia	
Ovarian cancer	>20	Docetaxel <sup>43,173</sup>	33	
		Paclitaxel <sup>3,43,174</sup>	22	
	10-20	Topotecan <sup>43,175,176</sup>	10-18	
	<10	Paclitaxel/carboplatin <sup>177,178</sup>	3-8	
		Gemcitabine/cisplatin <sup>179</sup>	9	
Urothelial cancer	>20	Paclitaxel/carboplatin <sup>180</sup>	25	
		MVAC <sup>181</sup>	26	
		DDGc MVAC <sup>181</sup>	10	
Germ cell tumours	>20	BOP → VIP-B46	46	
		VeIP <sup>43,182</sup>	67	
	10-20	Cisplatin/etoposide <sup>43,183</sup>	10	
	BEP → EP <sup>87</sup>	13		
Colorectal cancer	10-20	5-FU/leucovorin <sup>184,185</sup>	1-15	
		FOLFIRI <sup>186,187</sup>	3-14	
	<10	FOLFOX <sup>188,189</sup>	0-8	
		IFL <sup>43,190</sup>	3-7	
		Irinotecan <sup>191,192</sup>		
Metastatic gastric cancer	>20	LVFU	20	
		LVFU-cisplatin	40	
		LVFU-irinotecan <sup>d,193</sup>	24	
		DCF <sup>194</sup>	29	
		TC <sup>195</sup>	21	
	>20	TCF <sup>195</sup>	41	
		ECF <sup>195</sup>	18	
	10-20	Docetaxel-irinotecan <sup>196,d</sup>	14.9	
		FOLFOX-6 <sup>197,d</sup>	11	



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Other malignancies	>20	Irinotecan (Metastatic colorectal cancer) <sup>191,192</sup>	2-7
		TIC (head and neck cancers) <sup>43,198</sup>	30
		MAID (sarcoma) <sup>43,199</sup>	58
	10-20	Paclitaxel/cisplatin (cervical cancer) <sup>43,200</sup>	28
		Gemcitabine/irinotecan (pancreatic cancer) <sup>43,147</sup>	17
	<10	Stanford V (Hodgkin's lymphoma) <sup>159,171</sup>	14
		Doxorubicin/cisplatin (endometrial cancer) <sup>201</sup>	2
TAP (endometrial cancer) <sup>201</sup>		3	
Oesophagal	10-20	TPF (laryngeal cancer) <sup>202</sup>	10.9
		ECF	13.2
		ECX	10.5
		EOX <sup>203</sup>	9.8

The abbreviations used are those in common usage in each indication: 5-FU, 5-fluorouracil; ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; AC → T, doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel; ACE, doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide; ACOD, doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/prednisolone; ACVBP, doxorubicin or mitoxantrone with cyclophosphamide/vindesine/bleomycin; Ara-C, cytarabine; BEACOPP, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone; BEP → EP, bleomycin/etoposide/cisplatin followed by etoposide/cisplatin; BOP → VIP-B, bleomycin/vincristine/cisplatin followed by cisplatin/ifosfamide/etoposide/bleomycin; CAV, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine; CE, cyclophosphamide/epirubicin; CEC, cyclophosphamide/lomustine/vindesine/melphalan/prednisone/epidoxirubicin/vincristine/procarbazine/vinblastine/bleomycin; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/5-FU; CHOP-21, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil; CODE, cisplatin/vincristine/doxorubicin/etoposide; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and dexamethasone; DCF, docetaxel/cisplatin/fluorouracil; DD, dose-dense; DDG, dose-dense with G-CSF; DHA, cisplatin/cytarabine/dexamethasone; ECF, Epirubicin/cisplatin/fluorouracil; ECX, Epirubicin/cisplatin/capecitabine; EOF, Epirubicin/oxaliplatin/fluorouracil; EOX, Epirubicin/oxaliplatin/capecitabine; EPOCH, etoposide/prednisone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin; ESHAP, etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin; FAC, fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide; FC, fludarabine/cyclophosphamide; FCR, fludarabine/cyclophosphamide/rituximab; FEC, cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil; FEC-D, FEC/docetaxel; FMD, fludarabine/mitoxantrone; FN, febrile neutropenia; FOLFIRI, 5-FU/l-folinic acid/d,l-folinic acid/irinotecan; FOLFOX, 5-FU/folinic acid/oxaliplatin; FN, febrile neutropenia; hyper CVAD, fractionated cyclophosphamide/vincristine/doxorubicin/dexamethasone; ICE, ifosfamide/carboplatin/etoposide; IFL, irinotecan/5-FU/calcium folinate; IGEV, ifosfamide/Mesna gemcitabine, vinorelbine, G-CSF; LVFU, leucovorin-primed fluorouracil; MAID, mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine; MOPPEB, mechlorethamine/vincristine/procarbazine/prednisone/etoposide/bleomycin; MVAC, methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin; PE, cisplatin/etoposide; PEG-F, peg-filgrastim; PP, primary prophylaxis; Q2 W, once every 2 weeks; R-CHOP-21, rituximab/CHOP; R-ESHAP, rituximab/etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin; RGemP, rituximab/gemcitabine/methylprednisolone; RGemOx, rituximab/gemcitabine/oxaliplatin; RICE, ifosfamide/carboplatin/etoposide/rituximab; SP, secondary prophylaxis; Stanford V, mustard/doxorubicin/vinblastine/vincristine/bleomycin/etoposide/prednisone; T → AC, docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide; TAC, docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide; TAP, paclitaxel/doxorubicin/cisplatin; TC, docetaxel/cyclophosphamide; TCF, docetaxel/cyclophosphamide/fluorouracil; TIC, paclitaxel/ifosfamide/carboplatin; TPF, docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil; VAPE-C-B, vincristine/doxorubicin/prednisolone/etoposide/cyclophosphamide/bleomycin; VelP, vinblastine/ifosfamide/cisplatin; VICE, vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide; VIG, vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine. Dosing details of those regimens not covered in the EORTC 2006 Guidelines<sup>19</sup> are presented in Appendix 4.

<sup>a</sup> In these studies patients had adverse risk factors and may have been at increased risk of FN.

<sup>b</sup> Although this risk level is indicated by the NCCN analysis, some clinicians believe AC to be a low-risk regimen.

<sup>c</sup> DDG indicates dose-dense regimens supported by primary prophylactic G-CSF to reduce the incidence of neutropenia. Please note that data shown in this table are examples only.

<sup>d</sup> Phase II clinical trial data.

<sup>e</sup> Ninety four percent of patients received filgrastim.

În concluzie, prezentele recomandări pentru utilizarea G-CSF rezumate în Figura 1 sunt relevante pentru practica medicală europeană. Acestea pot ajuta la optimizarea protocoalelor locale și a strategiilor de management pentru pacienții din spitalele europene și în consecință să îmbunătățească îngrijirea pacienților și rezultatele clinice. Ultimele studii au permis realinierea ghidurilor internaționale europene (EORTC, ESMO) și nord americane (ACCN, ASCO) precedente. Ghidurile pun un accent deosebit pe evaluarea riscului global de NF care ar trebui examinat individual pentru fiecare pacient și înainte de fiecare ciclu de chimioterapie. Ghidurile au fost elaborate pe baza diverselor studii publicate în literatură de specialitate, dar fiecare medic să decidă în consecință bazându-se pe experiența sa practică spre binele pacientului său.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### **b) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată)**

Da.

Neutropenia febrila rămâne una dintre cele mai problematice complicații ale chimioterapiei pentru cancer fiind considerată o urgență medicală (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) și constituie o cauză majoră de morbiditate, de utilizare a resurselor sanitare și de reducere a eficacității din cauza amânării și reducerii dozelor de medicamente chimioterapice. Mortalitatea din cauza neutropeniei febrile s-a redus în mod constant, dar rămâne semnificativă. Ratele totale ale mortalității sunt de ~5% la pacienții cu tumori solide (1% la pacienții cu risc scăzut) și ajung chiar și la 11% în unele afecțiuni maligne hematologice (J. de Naurois 2010).

#### **c) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;**

Toate medicamentele listate în CANAMED pentru DCI Filgrastimum (G-CSF) au statut de biosimilar.

#### **d) Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament**

Nu e cazul

### **3. CONCLUZII**

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Filgrastimum (G-CSF) întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru eliminarea notării cu (\*\*\*) conform ordinului 861/2014, anexa 2, punctul II, alineatul 7, literele a), b) și c).

### **4. RECOMANDĂRI**

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 67 și eliminarea notării cu (\*\*\*) a DCI Filgrastimum (G-CSF).

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

