



Zavod za zdravstveno
zavarovanje Slovenije

Direkcija

Miklošičeva cesta 24

1507 Ljubljana

www.zzzs.si



Na podlagi osmega odstavka 38. člena Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13) je Upravni odbor Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije na 2. izredni seji 9. 8. 2018, sprejel

SKLEP O DOLOČITVI TERAPEVTSKE SKUPINE ZDRAVIL Z DOLGO DELUJOČIMI OBLIKAMI FILGRASTIMA

1. člen

Ta sklep določa terapevtsko skupino zdravil z dolgo delujočimi oblikami filgrastima, v katero so uvrščena vsa zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima v obliki napolnjenih injekcijskih brizg.

2. člen

Terapevtska skupina zdravil z dolgo delujočimi oblikami filgrastima vključuje zdravila z učinkovinama (v nadaljnjem besedilu: zdravila)

- pegfilgrastim,
- lipegfilgrastim,

ki imajo enako terapevtsko indikacijo: skrajšanje trajanja nevtropenije in nastanka febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

3. člen

Terapevtska skupina zdravil z dolgo delujočimi oblikami filgrastima obsega le en enotni razred primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil za terapevtsko indikacijo iz prejšnjega člena. Primerljivi odmerek za to terapevtsko skupino zdravil je določen kot ena napolnjena injekcijska brizga.



Enotni razred:

ATC	UČINKOVINA	JAKOST	PRIMERLJIVI ODMEREK
L03AA13	pegfilgrastim	6 mg/0,6 ml	1 napolnjena injekcijska brizga
L03AA14	lipegfilgrastim	6 mg/0,6 ml	1 napolnjena injekcijska brizga

4. člen

Med zdravili v enotnem razredu iz 3. člena tega sklepa ni pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti, farmacevtskih oblikah ali načinu uporabe, zato se kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov zdravil v tem razredu določi zdravilo s pegfilgrastimom, ki dosega najmanjši tržni delež učinkovin zdravil iz 2. člena tega sklepa 33,33 odstotkov in ki bo imelo ob vsakokratni določitvi najvišje priznane vrednosti za to terapevtsko skupino zdravil, najnižjo ceno primerljivega odmerka.

5. člen

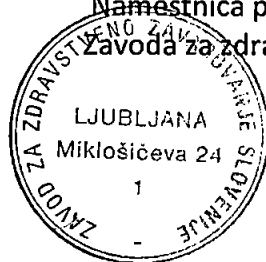
Ta sklep se objavi na spletni strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije naslednji dan po njegovem sprejemu in začne veljati 31. avgusta 2018.

Številka: 9001-12/2018-DI/5

Ljubljana, 9. 8. 2018

Dragica Kekec

Namestnica predsednice Upravnega odbora
Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije



OBRAZLOŽITEV:

Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13; v nadaljnjem besedilu: Pravilnik) na podlagi 6. točke prvega odstavka 1. člena določa natančnejši postopek in natančnejše pogoje za določanje terapevtskih skupin zdravil (v nadaljnjem besedilu: TSZ).

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljnjem besedilu: Zavod) na podlagi prvega odstavka 38. člena Pravilnika določa TSZ na lastno pobudo med zdravili, razvrščenimi na pozitivno in vmesno listo zdravil, pri čemer je podlaga za vključitev zdravila v TSZ terapevtska indikacija in merila iz 5. člena Pravilnika. TSZ je skupina zdravil, razvrščenih na pozitivno in vmesno listo zdravil z enako terapevtsko indikacijo, ki lahko vključuje posamezna zdravila, kombinirana zdravila in različne farmacevtske oblike zdravila, ki jo določi Zavod (45. točka prvega odstavka 2. člena Pravilnika). Na podlagi osmega odstavka 38. člena Pravilnika TSZ in njihove spremembe s sklepom določi Upravni odbor Zavoda (v nadaljnjem besedilu: sklep).

Terapevtska indikacija

V skladu s 44. točko prvega odstavka 2. člena Pravilnika je terapevtska indikacija zdravila v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedena bolezen ali motnja, pri kateri lahko zdravilo učinkuje v smislu ozdravitve ali izboljšanja. Enaka terapevtska indikacija za vsa zdravila, vključena v TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima je skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije (v nadaljevanju FN) pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

S kemoterapijo povzročena nevtropenija (Chemotherapy-induced neutropenia, v nadaljevanju CIN), zmanjšanje števila belih krvnih celic, je pogost in poglavitni zaplet, povezan s kemoterapijo. Citostatiki zavirajo delovanje kostnega mozga (mielosupresija) in povzročajo anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo (zmanjšanje števila belih krvničk). Ob zdravljenju s standardnimi odmerki citostatikov se najpogosteje pojavi nevtropenija. Mielosupresija se navadno pojavi 7. do 14. dan po dani kemoterapiji. Zmanjšanje ravni števila belih krvničk je postopno, najnižjo raven doseže v 11 dneh po zdravljenju s kemoterapijo. CIN je pri bolnikih, obolelih z rakom, najpogostejši s kemoterapijo povezan neželeni učinek. Eden najbolj pomembnih dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za razvoj CIN, je prejeti režim kemoterapije. Tipična klinična znaka CIN sta povišana telesna temperatura in okužba. CIN pogosto privede do hospitalizacije ali potrebe po nujni medicinski pomoči ter je povezana z znatno stopnjo obolevnosti in umrljivosti, zlasti če huda nevtropenija traja dlje kot 10 do 14 dni. Stopnja bolnišnične smrtnosti je 6 - 9 odstotkov. Tveganje za okužbo je zlasti veliko pri febrilni nevtropeniji, t.j. znižanju števila nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$ in sočasni temperaturi nad $38,5^{\circ}C$. To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, katerih smrtnost je še vedno, kljub zdravljenju, preko 50-odstotna.

Humani granulocite stimulirajoči faktor (granulocyte-colony stimulating factor, v nadaljevanju G-CSF) je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilnih granulocitov in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Filgrastim pa je rastni dejavnik, ki pospešuje nastanek granulocitov pri zdravljenju febrilne nevtropenije.

Po priporočilih Evropske organizacije za zdravljenje in raziskave raka (EORTC) je uporaba G-CSF ob že razviti FN smiselna v primeru hude seapse/septičnega šoka in pri bolnikih, ki ne odgovorijo na zdravljenje z antibiotiki.

Preventivna uporaba G-CSF ob zdravljenju s kemoterapijo je priporočena, če je tveganje za FN več kot 20-odstotno. Pri starejših s sočasnimi drugimi obolenji, pri tistih, ki so že imeli FN ob prejšnjem ciklu kemoterapije, in pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo pa se priporoča, če je tveganje za FN 10 do 20-odstotno.

Namen preventivne uporabe rastnih dejavnikov je skrajšanje obdobja nevtropenije in s tem zmanjšanje tveganja za okužbo in FN ter pri bolnikih, pri katerih je rak ozdravljiv in zagotavljanje zdravljenja s polnimi odmerki citostatikov v rednih časovnih intervalih. Z dajanjem G-CSF se prične 2. do 5. dan po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo in nadaljuje do porasta absolutnega števila nevtrofilcev na vrednost več kot $10 \times 10^9/l$. Uporaba G-CSF skrajša obdobje nevtropenije in čas hospitalizacije, medtem ko vpliva na preživetje do sedaj niso dokazali.

Za skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence FN pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov) se uporabljajo kratko in dolgo delujoči G-CSF.

Pegfilgrastim in lipegfilgrastim sta dolgo delujoči obliki G-CSF, ki se lahko obravnavata enotno, saj gre biotehnološko v osnovi za isto molekulo, ki je zelo podobna človeški beljakovini G-CSF. Šele kasneje, v postopku proizvodnje, se s posttranslacijsko modifikacijo na molekulo filgrastima prilepi polietilenglikol (PEG).

- Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnega človeškega G-CSF z eno samo molekulo polietilenglikola (PEG). Gre v bistvu za filgrastim, ki je vezan na kemično spojino polietilenglikol - „pegiliran“. Pegfilgrastim je dolgo delujoča oblika filgrastima zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka, zato se lahko daje manj pogosto (enkrat na kemoterapevtski cikel). Dokazano je bilo, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, v 24 urah povzročita izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi.
- Lipegfilgrastim je kovalentni konjugat filgrastima z eno samo molekulo metoksi-polietilenglikola (PEG), z veznim ogljikovim hidratom, sestavljenim iz glicina, N-acetilnevraminske kisline in N-acetilgalaktozamina. Lipegfilgrastim je dolgo delujoča oblika filgrastima zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka, zato se lahko daje manj pogosto (enkrat na kemoterapevtski cikel).

Zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima so skupina zdravil, ki vsebujejo biološka zdravila, ki so dodatno obdelana v postopku izdelave. So brez zelo pomembnih razlik v kliničnih lastnostih, v smislu učinkovitosti in varnosti, zato je mogoče celotno skupino obravnavati enotno.

Enotna obravnava je možna za enako terapevtsko indikacijo: skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence FN pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

Pri določanju TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima so upoštevana vsa razvrščena zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima. Zdravila z lastniškimi imeni, ki so vključena v TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima, bodo določena v času vsakokratne določitve najvišje priznane vrednosti (v nadaljnjem besedilu: NPV) za TSZ, oziroma za enotni razred iz 3. člena tega sklepa.

Pri oblikovanju TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima so bile uporabljene slovenske in evropske smernice za zdravljenje raka.

V TSZ dolgo delujočimi oblikami filgrastima so uvrščena vsa sodobna zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima, ki so dostopna v Sloveniji (registrirana in razvrščena).

Izbira ustreznega zdravila je odvisna od mnogih dejavnikov, med njimi učinkovitosti, varnosti, kakovosti življenja, od sledenja smernicam, vpliva farmacevtske industrije, ekonomskega in administrativnega vidika ter od značilnosti zdravnika in bolnika.

Poraba zdravil z dolgo delujočimi oblikami filgrastima stalno narašča. V zadnjem letu je prejelo vsaj en recept za zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima 1.564 zavarovancev.

V Tabeli 1 so prikazani stroški za zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima, njihova poraba in tržni deleži učinkovin zdravil, izraženi v DDD, izračunani iz podatkov Zavoda o izdanih zdravilih, dostopnih v zadnjih 12 mesecih (od julija 2017 do junija 2018).

Tabela 1: Zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima, stroški zanje, njihova poraba in tržni deleži učinkovin zdravil, izraženi v DDD, izračunani iz podatkov Zavoda o izdanih zdravilih, dostopnih v zadnjih 12 mesecih (od julija 2017 do junija 2018)

ATC	Učinkovina	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ	Število DDD	Tržni delež
L03AA13	pegfilgrastim	3.112.507	3.112.507	86.740	84,54
L03AA14	lipegfilgrastim	512.318	512.318	15.860	15,46
Skupna vsota		3.624.824	3.624.824	102.600	100

Razredi

Na podlagi četrtega odstavka 38. člena Pravilnika se lahko TSZ razdeli na razrede primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil (v nadaljnjem besedilu: razredi). TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima obsega le en enotni razred zdravil. Razred je oblikovan glede na primerljive odmerke za enako terapevtsko indikacijo iz 2. člena tega sklepa.

Primerljivi odmerki

Odmerki, čas začetka in trajanje aplikacij G-CSF se razlikujejo glede na indikacijo zdravljenja. Primerljivi odmerki so določeni za enako terapevtsko indikacijo iz 2. člena tega sklepa. Povprečno se za cikel zdravljenja s kemoterapijo uporabi en odmerek dolgo delujočih oblik filgrastima (ena napolnjena injekcijska brizga). Glede na njihov način delovanja, omogočajo le enkratno aplikacijo zdravila. Razred, učinkovini in primerljivi odmerki so navedeni v 3. členu tega sklepa.

Najmanjši tržni delež

Tretji odstavek 38. člena Pravilnika določa najmanjši tržni delež, izračunan z enačbo v kateri se upošteva število učinkovin, oziroma kombinacij učinkovin zdravila (n) na način: $100 \%/ (n+1)$. Tržni delež učinkovin, oziroma kombinacij učinkovin zdravila se izračuna iz podatkov Zavoda o izdanih zdravilih, izraženih v DDD, dostopnih v zadnjih 12 mesecih. Najmanjši tržni delež učinkovin zdravil iz 2. člena tega sklepa tako znaša 33,33 odstotkov ($100 \%/ (2 \text{ učinkovini} + 1)$). Dosega ga pegfilgrastim.

Zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja

Na podlagi petega odstavka 38. člena Pravilnika se v primeru, če med zdravili v TSZ ali v posameznem razredu ni pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti, farmacevtskih oblikah ali načinu uporabe, določi kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja zdravilo z najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve NPV za TSZ oziroma NPV za razrede.

Med zdravili v TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima iz 3. člena tega sklepa ni pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti, farmacevtskih oblikah ali načinu uporabe, zato se na podlagi petega odstavka 38. člena Pravilnika kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov zdravil v posameznem razredu, določi zdravilo z učinkovino pegfilgrastim, ki dosega najmanjši tržni delež učinkovin zdravil 33,33 % in ima najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve NPV za enotni razred iz 3. člena tega sklepa. V Tabeli 2 je to zdravilo označeno krepko.

Dodana vrednost

Na podlagi šestega odstavka 38. člena Pravilnika se v primeru, če je v TSZ zdravilo, ki ima zaradi farmacevtske oblike v smislu načina uporabe ali kliničnih lastnosti v smislu učinkovitosti in varnosti prednost za zavarovano osebo, temu zdravilu določi dodana vrednost, izražena v odstotku cene primerljivega odmerka. V TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima se dodana vrednost ne določi.

Farmakoekonomski vidik

Stroški za zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima so v zadnjem letu (od julija 2017 do junija 2018) znašali 3.624.824 evrov. V Sloveniji so registrirana in razvrščena biološka zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima. Razvrščena so na pozitivno listo z oznako (P100) s celotnim kritjem iz obveznega zavarovanja.

Določitev TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima je potrebna, ker so po prihodu pegiliranih, dolgo delujočih oblik filgrastima nastale velike razlike v cenah in ker se poraba dolgo delujočih oblik povečuje. Tabela 1 kaže podatke o porabi zdravil z dolgo delujočimi oblikami filgrastima in stroških zanje. Glede na ceno teh zdravil je farmakoekonomski vidik zelo pomemben, saj predstavljajo veliko finančno breme.

Zdravila z lastniškimi imeni, ki so vključena v TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima v enotnem razredu, z lastniškimi imeni, primerljivimi odmerki in številom primerljivih odmerkov, na dan 1. 8. 2018, so prikazana v Tabeli 2. Referenčno zdravilo je označeno krepko.

Tabela 2: Vsa zdravila v TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima z lastniškimi imeni, primerljivimi odmerki in številom primerljivih odmerkov na dan 1. 8. 2018

Ime zdravila	Splošno ime	Primerljivi odmerek	Število primerljivih odmerkov
Neulasta 6 mg razt. za inj. brizga 10 mg/ml 0,6 ml 1x	pegfilgrastim	1 napolnjena injekcijska brizga	1
Lonquex 6 mg razt. za inj. brizga 0,6 ml 1x	lipegfilgrastim	1 napolnjena injekcijska brizga	1

9. F.A. Holmes, J.A. O'Shaughnessy, S. Vukelja, S.E. Jones, J. Shogan, M. Savin, J. Glaspy, M. Moore, L. Meza, I. Wiznitzer, T.A. Neumann, L.R. Hill and B.C. Liang, Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer, 2002 by American Society of Clinical Oncology,
10. EPAR Neulasta,
11. SPC-ji vseh v TSZ vključenih zdravil.

Mnenje Komisije za razvrščanje zdravil na listo in farmacevtskih družb

V skladu z drugim odstavkom 1. člena Pravilnika Zavod določa TSZ na podlagi strokovnega mnenja komisije za razvrščanje zdravil na listo zdravil iz 32. člena Pravilnika (v nadaljnjem besedilu: komisija).

Predlog TSZ humanih granulocite stimulirajočih faktorjev je komisija obravnavala na seji 2/2018 dne, 15. 2. 2018. Komisija se je seznanila s predlogom TSZ in podala strokovno mnenje, da ima TSZ humanih granulocite stimulirajočih faktorjev javnozdravstveni pomen.

Predlog TSZ je bil poslan farmacevtskim družbam v vednost. Nanj je Zavod prejel stališča in pripombe farmacevtskih družb Amgen in Teva. Na podlagi njihovih stališč, pripomb in odgovorov ter na osnovi sestanka z njimi, je Zavod pripravil nov predlog TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima.

Komisija je na svoji seji 6/2018 dne, 5. 7. 2018., obravnavala nov predlog TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima in sprejela sklep, da se TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima predloži Upravnemu odboru Zavoda v sprejem.

Nov predlog TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima je bil znova poslan farmacevtskim družbam v vednost, ki pa nanj niso imele več pripomb.

Za pripravo predloga Sklepa o določitvi TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima za obravnavo na UO, so bili narejeni izračuni z novejšimi podatki.

Prihranki

Določitev NPV za TSZ z dolgo delujočimi oblikami filgrastima bi glede na izračune o porabi zdravil v obdobju zadnjih 12 mesecev prinesla za 738.158 evrov celotnih prihrankov na letni ravni. Prihranki v OZZ so v tem primeru enaki, torej 738.158 evrov, kar znaša 20,54 % vrednosti TSZ. V Tabeli 3 so ocenjeni prihranki na letni ravni, upoštevajoč vse navedene parametre.

Tabela 3: Zdravila z dolgo delujočimi oblikami filgrastima in prihranki na letni ravni

ATC	Splošno ime	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ	Celotni prihranek z DDV	Prihranek OZZ z DDV	Prihranek kot delež celotnih prihrankov	Prihranek OZZ kot delež prihrankov OZZ
L03AA13	pegfilgrastim	3.112.507	3.112.507	667.898	667.898	18,58%	18,58%
L03AA14	lipegfilgrastim	512.318	512.318	70.260	70.260	1,95%	1,95%
Skupna vsota		3.624.824	3.624.824	738.158	738.158	20,54%	20,54%

Etični vidik

Etični vidik se pri obravnavi te skupine zdravil ne upošteva, ker ne gre za zdravljenje redkih bolezni.

Podatki in ocene iz referenčnih virov

1. Jezeršek-Novaković B, Pajk B, Uporaba ravnih dejavnikov za granulocite, Febrilna nevtropenija, ONKOLOGIJA / izobraževalni dnevi OI, leto XIII / št. 1 / junij 2009,
2. Pajk B, Podporno zdravljenje pri bolnikih z rakom 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14. – 15. 10. 2005,
3. Čufer T, Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka in njihovo obvladovanje, Zbornik golniškega simpozija 2009,
4. Borštnar S, Južnič Šetina T, Priporočila za uporabo dejavnikov rasti granulocitne vrste pri bolnikih z rakom na sistemske zdravljenju, ONKOLOGIJA/priporočila leto XIII/št. 1, junij 2009,
5. M.S. Aapro, J. Bohlius, D.A. Cameron, Lissandra Dal Lago, J. Peter Donnelly, N. Kearney, G.H. Lyman, R. Pettengell,
6. V.C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, Damien C. Weber, C. Zielinski, 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, EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 47 (2011) 8-32,
7. M. D. Green, H. Koelbl, J. Baselga, A. Galid, V. Guillem, P. Gascon, S. Siena, R. I. Lalisang, H. Samonigg, M. R. Clemens, V. Zani, B. C. Liang, J. Renwick & M. J. Piccart On behalf of the International Pegfilgrastim 749 Study Group, A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy, Annals of Oncology 14: 29–35, 2003,
8. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005; 23 (18): 4198-214,