

PEGFILGRASTIM

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha Noviembre 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pegfilgrastim.

Indicación clínica solicitada:

Hematología: esquemas muy agresivos en los que se espera neutropenia mayor de 6-7 días, como los utilizados en Linfomas no Hodgkin de célula B grande difuso en estadios avanzados con Índice pronóstico internacional elevado (R-MegaCHOP, R-IFE, R-DHAP, R-CHOP-14).

Oncología: Profilaxis primaria en pacientes tratados con esquemas que presenten un riesgo mayor del 20% de complicaciones neutropénicas: mama adyuvante (CEF100-docetaxel), ovario adyuvante (Carboplatino-paclitaxel), germinales (BEP, VIP)...Profilaxis secundaria en pacientes con tumores potencialmente curables: Cáncer de pulmón microcítico enfermedad limitada, mama adyuvante, ovario adyuvante, germinales.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez. Informe basado en el Informe Génesis del Hospital Morales Meseguer de Murcia (Autores: Espuni A, Iranzo MD (27-06-2008))

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: ninguno.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Servicios de Hematología y Oncología

Justificación de la solicitud: Facilitar el cumplimiento del paciente

Fecha recepción de la solicitud: 18-04-2008

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO¹

Nombre genérico: Pegfilgrastim.

Nombre comercial: Neulasta®.

Laboratorio: Amgen Europe.

Grupo terapéutico. Denominación: Estimulantes de colonias Código ATC: L03AA

Vía de administración: Subcutánea.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Vía de registro: Procedimiento centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	PVL	Coste por unidad PVL con IVA
Neulasta 6mg jeringa	1	833095	965,88€	1004,5€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA^{1,2}.

4.1 Mecanismo de acción.

El factor humano estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de un menor aclaramiento renal. Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, se unen a los receptores específicos para el G-CSF humano presentes en los neutrófilos y precursores de neutrófilos de la médula ósea y sangre periférica estimulando su proliferación y diferenciación causando un aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Al

igual que filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim presentan una funcionalidad normal o mejorada como demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos). Fecha autorización Agosto 2002.

FDA: Indicado para disminuir la incidencia de infección, como fiebre neutropénica, en pacientes con enfermedades malignas no mieloides y que reciban drogas anticancerígenas asociadas con una incidencia clínica significativa de fiebre neutropénica. Fecha autorización Enero 2002.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg por cada ciclo de quimioterapia, administrado en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

4.4 Farmacocinética.

Tras una única administración subcutánea, la concentración sérica máxima de pegfilgrastim ocurre de 16 a 120 horas después de la administración y las concentraciones séricas se mantienen durante el periodo de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. La eliminación de pegfilgrastim es no lineal con respecto a la dosis, el aclaramiento sérico de pegfilgrastim disminuye al aumentar la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente por el aclaramiento mediado por los neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente con un mecanismo de aclaramiento autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos.

Debido al mecanismo de aclaramiento regulado por los neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de pegfilgrastim se vea afectada por deficiencias renales o hepáticas.

Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de pegfilgrastim en las personas de edad avanzada (> 65 años) es similar a la de los adultos.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Pegfilgrastim	Filgrastim
Presentación	Jeringa precargada de 6 mg	Jeringa precargada de 30 MUI
Posología	Dosis única por ciclo	0,5 MU (5 µg)/kg/día hasta recuento de células normal
Características diferenciales	Jeringa dosis única. Conservación en nevera. Administración sc	Jeringas precargadas. Conservación en nevera. Administración sc.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada³

Se dispone de dos ensayos clínicos pivotaes fase III, randomizados, doble ciego, en que se compara la administración de dosis única de pegfilgrastim versus la administración de Filgrastim, 5 mcg/kg administrado cada 24h hasta recuento de neutrófilos >10 x10⁹/l o hasta 14 días de tratamiento en pacientes con cáncer de mama^{4,5}.

Además se han encontrado un ensayo en fase II randomizado no ciego en pacientes con linfoma⁶ y otro en LMA⁷.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Referencia: Holmes FA et al. *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. Journal of Clinical Oncology 2002; 20:727-731.

-Nº de pacientes: 310 pacientes de cáncer de mama en estadio II o III/IV. Recuento de neutrófilos > 1.500 y creatinina normal.
Quimioterapia: cuatro ciclos cada 21 días: Doxorubicina 60 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m². Se permitía un 25% de reducción de dosis.
-Diseño: se trata de un **estudio de no inferioridad** para detectar un día en la duración de neutropenia.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pegfilgrastim: 100 mcg/Kg (N= 154) frente a Filgrastim: 5mcg/Kg/día hasta un recuento de 10.000 neutrófilos o hasta un máximo de 14 días (N= 156).
Pérdidas: 14 pacientes (7 en cada grupo).
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	Filgrastim	Pegfilgrastim	RAR	P	NNT
Resultado principal					
- Duración media de la neutropenia de grado IV en el primer ciclo (días)	1,76	1,73	0,03	NS	-
- Resto ciclos				NS	-
- Neutropenia febril en todos los ciclos (%)	18	9	9	<0,029	11,1
- Tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos tras el nadir (días)	9,7	9,3	0,4	NS	-

Validez y utilidad prácticas

Indicar que el estudio demuestra la no inferioridad de pegfilgrastim salvo en la incidencia de neutropenia febril donde muestra superioridad.
También hay que tener presente que el estudio dosifica pegfilgrastim por peso, mientras que, en la práctica clínica se utiliza una dosis fija de 6 mg.

Referencia: Green MD et al. 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* 2003; 14:29-35.

-Nº de pacientes: 157 pacientes de cáncer de mama en estadio II o III/IV. Recuento de neutrófilos > 1.500 y creatinina normal.
Quimioterapia: cuatro ciclos cada 21 días: Doxorubicina 60 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m². Se permitía un 25% de reducción de dosis.
-Diseño: se trata de un **estudio de no inferioridad** para detectar un día en la duración de neutropenia.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pegfilgrastim: 6mg (N= 80) frente a Filgrastim: 5mcg/Kg/día hasta un recuento de 10.000 neutrófilos o hasta un máximo de 14 días (N= 77).
Pérdidas: 5 pacientes (3 en el grupo de pegfilgrastim y 2 en el filgrastim).
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	Filgrastim	Pegfilgrastim	RAR	P	NNT
Resultado principal					
- Duración media de la neutropenia de grado IV en el primer ciclo (días)	1,6	1,8	0,2	NS	-
- Resto ciclos				NS	-
- Neutropenia febril en todos los ciclos (%)	20	13	7	NS	-
- Tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos tras el nadir (días)	9	9	0	NS	-
- Uso de antibióticos IV (%)	21	17	4	NS	-

Validez y utilidad prácticas

Indicar que el estudio demuestra la no inferioridad de pegfilgrastim en todas las variables medidas.
Además hay que tener presente que en este caso la dosificación utilizada de pegfilgrastim es la pauta habitual utilizada en la clínica.

Referencia: Vose JM et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:514-519.

-Nº de pacientes: 66 pacientes terapia de rescate para LH y LNH refractario o en recaídas. Recuento de neutrófilos > 1.500 y creatinina normal.
Quimioterapia: cuatro ciclos cada 21 días de ESHAP: Etopósido 40 mg/m² + Cisplatino 25 mg/m²/día + Citarabina 2000 mg/m² + metilprednisolona 500 mg. Se permitía reducción de dosis.
-Diseño: se trata de un **estudio de no inferioridad** para detectar un día en la duración de neutropenia.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pegfilgrastim: 100mcg/kg (N= 29) frente a Filgrastim: 5mcg/Kg/día hasta un recuento de 10.000 neutrófilos o hasta un máximo de 12 días (N= 31). Ambos el día 6.
Pérdidas: 6 pacientes (4 en el grupo de pegfilgrastim y 2 en el filgrastim).
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados eficacia					
Variable evaluada en el estudio	Filgrastim	Pegfilgrastim	RAR	P	NNT
Resultado principal					
- Duración media de la neutropenia de grado IV en el primer ciclo (días)	2,8	2,4		NS	-
- En el segundo ciclo	0,4	0,6		NS	-
- Neutropenia febril en todos los ciclos (%)	21	19		NS	-
- Tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos tras el nadir (días).	15	16		NS	-
Validez y utilidad prácticas					
Indicar que el estudio demuestra la <u>no inferioridad</u> de pegfilgrastim en todas las variables medidas. También hay que tener presente que el estudio dosifica pegfilgrastim por peso, mientras que, en la práctica clínica se utiliza una dosis fija de 6 mg.					

Referencia: Sierra J, Szer J, Kassis J, Herrmann R, Lazzarino M, Thomas X et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukaemia: results from a randomised, double blind, phase 2 trial. *BMC Cancer* 2008; 8:1-10.

-Nº de pacientes: 84 pacientes terapia de inducción para LMA de novo de riesgo bajo a intermedio.
Quimioterapia: 1 ciclo Inducción IA 3+7: Idarrubicina 12 mg/m2 días 1-3 +Citarabina 100 mg/m2/12 h días 1-7 , 2º ciclo de inducción si era necesario.
-Diseño: randomizado, doble ciego, fase II
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pegfilgrastim: 6 mg (N= 42) frente a Filgrastim: 5mcg/Kg/día hasta un recuento de 10.000 neutrófilos (N= 41). Ambos el día 24 h tras finalizar ciclo.

Resultados eficacia					
Variable evaluada en el estudio	Filgrastim	Pegfilgrastim	RAR	P	NNT
Resultado principal					
- Tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos (días).	22	22		NS	-
- En el segundo ciclo	16,5	17			
- Neutropenia febril en primer ciclo (nº pacientes)	36	34			-
- Duración neutropenia febril (mediana días)	14	15			-
Validez y utilidad prácticas					
También hay que tener presente que el estudio dosifica pegfilgrastim por peso, mientras que, en la práctica clínica se utiliza una dosis fija de 6 mg.					

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Las dosis utilizadas en ambos estudios pivotaes son diferentes. El estudio que demostró superioridad de pegfilgrastim es justo el que dosifica por kg de peso, lo que **no es** el uso clínico habitual del fármaco.
- Esta diferencia **no se traduce** en diferencias clínicas notables: menos hospitalización y menos uso de antibióticos intravenosos.
- Según el informe de las EMEA las poblaciones de ambos estudios tampoco son similares: en el estudio de Holmes y col, la proporción de pacientes en estadio II era superior al 50%; mientras que, en el de Green y col era mayoritaria la proporción de pacientes en estadio IV. En consecuencia, la proporción de pacientes que habían recibido quimioterapia/radioterapia no era igual

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Referencia⁸: Siena S et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of Pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncology Reports* 2003; 10:715-724.

El análisis esta realizado con 77 pacientes tratados con pegfilgrastim a 6 mg más 149 tratados a la dosis de 100 mcg/Kg (total 226) frente a 222 pacientes tratados con filgrastim a la dosis de 5mcg/Kg/día.

Resultados eficacia							
Variable evaluada en el estudio	Filgrastim	Pegfilgrastim	Riesgo relativo (IC 95%)		RAR	NNT	

- Neutropenia febril en todos los ciclos (%)	19	11	0.56(0.35-0.89)	S	8	13
- Pacientes que requirieron hospitalización (%)	23	19	0.81(0.57-1.16)	NS	4	-
- Uso de antibióticos IV	21	19	0.92(0.63-1.33)	NS	2	-
Validez y utilidad prácticas						
Podemos comprobar como, el análisis conjunto, refuerza la tendencia vista en el estudio de Holmes y col. en el sentido de una superioridad de pegfilgrastim frente a filgrastim en el porcentaje de neutropenia febril.						

El año pasado se publicó un meta-análisis⁹ con 5 ensayos clínicos y un total de 617 pacientes: los 2 pivotaes que hemos analizado y los siguientes estudios, todos ellos fase II, comparativos frente a filgrastim:

Holmes, 2002: Estudio muy parecido a los anteriores, el mismo tipo de cáncer (mama) y la misma quimioterapia pero que incluyó solo 71 pacientes y la dosis de pegfilgrastim a 100 mcg/Kg.

Vose, 2003: Estudio con 66 pacientes con linfoma tratados con ESHAP (etoposido/cisplatino/citarabina/metilprednisona) y la dosis de pegfilgrastim a 100 mcg/Kg (ya visto en el apartado anterior).

Grigg, 2003: Estudio con 27 pacientes con linfoma no-Hodgkin tratados con CHOP (ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona) y la dosis de pegfilgrastim a 100 mcg/Kg.

Las conclusiones del meta-análisis son:

Aunque sólo un estudio mostró diferencias significativas en la reducción de neutropenia febril grado IV, el análisis conjunto sigue manteniendo esta diferencia (RR= 0,64; IC 95% 0,43-0,97 p=0,027).

Los otros dos parámetros analizados (tiempo recuperación recuento de neutrófilos y dolor óseo) no mostraron diferencias estadísticas.

A este meta-análisis cabe realizar los siguientes comentarios:

- El añadir tres estudios a los dos pivotaes aporta poca potencia estadística por el número limitado de pacientes de cada uno de ellos.
- Sigue siendo mayoritaria la dosificación de pegfilgrastim en mcg/Kg, mientras que en la práctica clínica se utiliza una dosis fija de 6mg (el ensayo con esta dosificación pegfilgrastim no mostró superioridad a filgrastim en ninguna variable).
- Recordar que las poblaciones de los dos ensayos clínicos que dan más potencia estadística al estudio no son homogéneas (en uno es mayoritario el estadio II y en el otro el IV).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica Clínica

NCCN¹⁰: se recomienda indistintamente filgrastim o pegfilgrastim

-Evaluaciones previas por organismos independientes

Micromedex¹¹: Una dosis única de pegfilgrastim subcutáneo por ciclo de quimioterapia es al menos tan efectivo como las inyecciones diarias de filgrastim durante hasta 2 semanas. Ofrece avances sobre filgrastim en términos de cumplimiento, simplificación del manejo y reducción del tiempo para los profesionales y calidad de vida para los pacientes.

Prescrire¹²: Cuando se necesita un factor estimulante de colonias para tratar la neutropenia debida a quimioterapia, pegfilgrastim tiene la ventaja práctica sobre filgrastim de necesitar menos inyecciones.

London New Drugs Group¹³: No se recomienda el uso rutinario de pegfilgrastim, solo cuando se presente costo-efectivo, ninguna de las sociedades científicas (ASCO, ESMO, BSH) recomiendan un factor estimulante sobre otro.

-Opiniones de expertos

-Gridelli¹⁴ C et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: Results of an expert panel. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007; 63:53-64.

Las conclusiones del panel de expertos son:

- El uso de factores estimulantes de colonias estaría indicado en la profilaxis primaria de la neutropenia febril, pero no lo estaría, ni en la profilaxis secundaria de la neutropenia febril (una posible excepción sería aquellos casos en que una reducción de la dosis pudiera comprometer el tratamiento en términos de supervivencia) ni en el tratamiento de la neutropenia febril ni afebril.

- Solo deberían utilizarse cuando hay un **riesgo real de neutropenia febril** y tener en cuenta los factores individuales de cada paciente.
- Una sola dosis de pegfilgrastim ha demostrado ser no inferior a filgrastim. Sin embargo, notan la falta de estudios en otros tipos de cáncer que confirmen estos datos (recordemos que los estudios se han realizado básicamente en cáncer de mama).

Hasta la fecha, el uso de factores estimulantes de colonias **no ha demostrado** una reducción significativa de la mortalidad.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La reacción adversa más común relacionada con pegfilgrastim es el dolor óseo. El dolor es generalmente de leve a moderado, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controla con analgésicos comunes.

Se han descrito reacciones de tipo alérgico incluyendo anafilaxia, erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, hipotensión, reacciones en el lugar de inyección, eritema y rubor que han aparecido de forma inicial o en tratamientos posteriores. En algunos casos los síntomas volvieron a manifestarse al repetirse la exposición al fármaco, lo que sugiere una relación causal.

- Es muy frecuente ($\geq 1/10$) los aumentos reversibles de leves a moderados de lactato deshidrogenasa no asociados a efectos clínicos.
- Es frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) los aumentos reversibles de leves a moderados del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina no asociados a efectos clínicos
Se han notificado casos frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia. Sin embargo, muy raramente, se han descrito casos de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales.
- Con una frecuencia entre ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) se han descrito los siguientes efectos adversos:

- Pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Algunos de los casos notificados han resultado en insuficiencia respiratoria o en el síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA), potencialmente mortal.

- Casos de trombocitopenia y leucocitosis.

- Síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Con una frecuencia ($< 1/10.000$) se han notificado acontecimientos de:

- Vasculitis cutánea, de la cual se desconoce su mecanismo de aparición.

- Elevaciones en las enzimas de la función hepática ALT (alanina aminotransferasa) ó AST (aspartato aminotransferasa). Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Por último, se han notificado casos aislados de crisis de anemia de células falciformes en pacientes con esta patología de base.

A continuación, presentamos una tabla comparativa frente a filgrastim de los efectos adversos más relevantes por su frecuencia:

	Filgrastim	Pegfilgrastim
Nº de pacientes con efectos adversos	47%	38%
% abandonos por efectos adversos	7%	7%
Dolor óseo	27%	21%
Mialgia	8%	7%
Artralgia	6%	6%
Cefalea	4%	4%
Dolor espalda	8%	4%
Dolor lugar administración	3%	3%

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Pediatría: no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años, debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia: No se dispone de experiencia clínica en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto no debe utilizarse.

Ancianos: Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de pegfilgrastim en las personas de edad avanzada es similar a la de los adultos. No hay recomendaciones específicas.

Insuficiencia Renal: no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones: La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielotoxicidad.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia del pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, por ejemplo: nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción.

Neulasta® contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo*. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esa población de pacientes.

No se ha investigado la seguridad y eficacia en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes.

No se ha investigado la seguridad y eficacia en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto. En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim.

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Filgrastim	Pegfilgrastim
	(Dosis día 300mcg)	(dosis única por ciclo)
Precio unitario	50,11 €	1004,5€
5 días	250,55€	1004,5€
7 días	350,77€	1004,5€
10 días	501,1€	1004,5€
14 días	701,54 €	1004,5€

Hay que tener en cuenta que el cálculo se ha hecho con el precio del filgrastim en este Hospital y el PVL de pegfilgrastim, pero incluso si el precio del pegfilgrastim se redujera a la mitad su coste solo sería inferior por encima de 10 inyecciones de filgrastim.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Se muestra en la siguiente tabla el consumo de filgrastim durante el período de noviembre de 2007 a octubre de 2008. Se puede ver que el mayor porcentaje corresponde 5 o menos jeringas por ciclo, seguido de 6-7, prescribiéndose más de 10 días en solo 3 pacientes del Servicio de Oncología.

No se tienen en cuenta las dispensaciones en pacientes ingresados, ya que no tendría objeto el uso de pegfilgrastim en este tipo de pacientes

Nº jer/ciclo	Dispensaciones	Nº jeringas	Precio €	Valor €	Pacientes	% pacientes
≤5	124	542	50,11	27.160	66	68,0%
6 - 7	104	699	50,11	35.027	26	26,8%
8 - 10	2	239	50,11	11.976	2	2,1%
>10	6	176	50,11	8.819	3	3,1%
Totales	236	1656	50,11	82982,16	97	100,0%

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante con una molécula de polietilenglicol. Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de filgrastim y en consecuencia presentan el mismo mecanismo de acción.
- En los ensayos clínicos pegfilgrastim ha demostrado no inferioridad, en cuanto a la variable principal de eficacia, frente a filgrastim. En cuanto al resultado secundario (neutropenia febril) parece que pegfilgrastim tiende a ser superior; sin embargo, tal y como hemos comentado en el apartado de eficacia, existen dudas por resolver: la pauta utilizada era ajustada a peso en varios estudios y tampoco esta reducción se traduce claramente en ventajas clínicas notables.
- El ensayo que se realizó con la pauta propuesta en la ficha técnica (6mg) mostró la equivalencia de ambos fármacos.
- La duración del tratamiento con filgrastim es variable y depende de muchos factores, como la enfermedad, terapia citotóxica, experiencia del médico prescriptor, respuesta. Según los ensayos clínicos publicados una dosis de pegfilgrastim equivaldría en eficacia a 11 días de tratamiento con filgrastim. La practica habitual es usar una media de 5-7 inyecciones de filgrastim.
- Los pacientes que presentan un riesgo mayor del 20% de complicaciones neutropénicas son los que deben utilizar factores estimulantes de colonias, pero ninguna Guía de Práctica Clínica recomienda uno específico.
- La principal ventaja del pegfilgrastim es la comodidad de administración, por lo que solo estaría indicado en uso ambulatorio.
- No tiene sentido utilizarlo en ciclos de duración inferior a 11 días, puesto que se están usando dosis más bajas que las equivaldrían a una de pegfilgrastim.
- En cuanto a seguridad, pegfilgrastim y filgrastim parecen bastante similares.
- En ciclos de duración mayor o igual a 11 días siempre que el precio siga siendo el actual no resultaría costo efectivo.

Mientras los precios actuales se mantengan, a igualdad de eficacia y dado el bajo número de pacientes candidatos la propuesta es que no sea incluido en Guía

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Se considera pegfilgrastim un equivalente terapéutico de filgrastim con la única ventaja de la administración única.

Indicaciones para las que se aprueba: No procede

Condiciones de uso: No procede

Condicionabilidad a un protocolo: No procede

Método de seguimiento de las condiciones de uso: No procede

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 14/11/2008

Fecha de notificación: 28/01/2009

“Decisión adoptada por la CFyT” : **INCLUSIÓN EN LA GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: Según ficha técnica.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Ficha técnica Neulasta®: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neulasta/H-420-PI-es.pdf>
- ² FDA review Neulasta: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/125031_0000_NeulastaTOC.htm
- ³ Informe EPAR de la EMEA: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neulasta/296102en6.pdf>
- ⁴ Holmes FA et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20:727-731.
- ⁵ Green MD et al. 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* 2003; 14:29-35.
- ⁶ Vose JM et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:514-519.
- ⁷ Sierra J, Szer J, Kassis J, Herrmann R, Lazzarino M, Thomas X et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukaemia: results from a randomised, double blind, phase 2 trial. *BMC Cancer* 2008; 8:1-10.
- ⁸ Siena S et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of Pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncology Reports* 2003; 10:715-724.
- ⁹ Pinto L. et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinions* 2007; 23:2283-2295
- ¹⁰ Myeloid Growth Factor. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.1.2008: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf
- ¹¹ Micromedex Healthcare Series. Drugdex Evaluations: pegfilgrastim
- ¹² New Products - Shortcuts - Pegfilgrastim (neutropenia) - More convenient than filgrastim, but similar (limited) efficacy. *Prescribe International* 2006; 15 (85): 181.
- ¹³ London New Drugs Group. APC/DTC briefing document: colony-stimulating factors, September 2007.
- ¹⁴ Gridelli C et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: Results of an expert panel. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 63:53-64.