

## Baggrundsnotat for terapiområdet for G-CSF

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for terapiområdet for G-CSF under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	2. oktober 2014	Version: 2.0 Dok.nr: 169855 Offentliggjort: Dec. 2014

### 1 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for anvendelse af granulocyt-kolonistimulerende vækstfaktorer (G-CSF) hos alle patientgrupper.

Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen pr. indikation ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

### 2 Resume

RADS vurderer, at filgrastim, inklusiv biosimilære præparater fortsat er ligestillede til anvendelse hos voksne med *primær og sekundær neutropeni* som 1. valgs præparater. Da lenograstim ikke forefindes i forfyldte sprøjter foretrækkes filgrastim til voksne. Hos mindre børn anbefales lenograstim, grundet bedre dispenseringsmulighed af små doser.

Pegfilgrastim og lipegfilgrastim anses som ligestillede som 1. valgs præparater med hensyn til *reduktion af hyppigheden af neutropeni* ved primær og sekundær profylakse i forbindelse med kemoterapi til solide maligne tumorer og non-myeloide maligne hæmatologiske sygdomme hos voksne. Med baggrund i de praktiske fordele i form af en enkeltstående injektion anbefales pegyleret filgrastim fremfor filgrastim.

RADS konkluderer, at biosimilære produkter kan sidestilles med referenceproduktet af G-CSF, og derfor kan anvendes til alle godkendte indikationer også *mobilisering af stamceller* til det perifere blod hos patienter og raske donorer.

## 3 Baggrund

### 3.1 Introduktion

G-CSF stimulerer produktionen af funktionelle neutrofile granulocytter og forstærker desuden aktiviteten af modne granulocytter, hvorved specielt den bakteriedræbende funktion forbedres. G-CSF anvendes derfor ved mangel på neutrofile leukocytter i blodet (neutropeni). Mangeltilstanden kan være forårsaget af sygdom (primær neutropeni) eller være sekundært induceret - ses for eksempel hyppigt efter behandling med cytostatika. G-CSF anvendes endvidere til mobilisering af stamceller fra knoglemarv til perifert blod, således at stamcellerne efterfølgende kan høstes ved leukaferese.

### **3.2 Lægemidler**

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler, inklusiv biosimilære:

L03AA02 filgrastim  
L03AA10 lenograstim  
L03AA13 pegfilgrastim  
L03AA14 lipegfilgrastim

**De efterfølgende 3 afsnit (4. Patientgrundlag, 5. Metode og 6. Vurdering af lægemidlerne) vil blive beskrevet pr. behandlingsområde under følgende overskrifter:**

- A. *Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret)*
- B. *Profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer*
- C. *Mobilisering af stamceller til perifert blod*

#### **A: Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret)**

##### **A4. Patientgrundlag**

Ved primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret) forstås neutropeni, der ikke er led i en malign hæmatologisk lidelse, og som heller ikke er kemoterapi-induceret. Neutropeni defineres som en tilstand med mindre end 1,5 mia neutrofile granulocytter/l bestemt ved en leukocyt- og differentialtælling på perifert blod.

Patienter i denne gruppe kan inddeles i kongenitte og erhvervede former jfr. nedenstående tabel<sup>1</sup>.

##### **Kongenitte**

Svær kongenit neutropeni inklusiv Kostmann Syndrom og cyklisk neutropeni  
Bone marrow failure syndromer (f.eks. Swachmann-Diamond Syndrom)

##### **Erhvervede - opdelt i henholdsvis akutte og kroniske:**

###### **Akutte:**

Medikamentelle, immunologisk betingede  
Strålingsbetingede  
Infektøse (f.eks. virale, malaria, tyfus)

###### **Kroniske:**

Immunologiske (f.eks. SLE)  
Splenomegali (hypersplenisme)  
Kronisk idiopatisk neutropeni  
Autoimmun neutropeni

Prævalensen af voksne patienter tilhørende ovenfor nævnte grupper er ukendt, men det skønnede samlede antal er under 200 i Danmark. Ofte er behandling ikke nødvendig, men ved alvorlige og/eller gentagne infektioner, kan patienterne have gavn af G-CSF behandling enten midlertidigt eller kontinuerligt.

Prævalensen hos børn er som følger:

- cyklisk neutropeni: 0,5 - 1,0 pr. mill
- svær kongenit neutropeni: 1 - 2 pr. mill
- autoimmun neutropeni: 1 pr. 100.000.

### **Myelodysplastiske Syndromer (MDS):**

MDS er en præmalign sygdom karakteriseret ved mono-, bi- eller pancytopeni, - heriblandt neutropeni. Neutropenien er ikke kemoterapi-induceret. Skønsmæssigt er der maksimalt 50 nydiagnosticerede MDS-patienter pr. år med disse behandlingsindikationer.

### **A5. Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

#### **A5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

(Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret))

RADS beskæftigede sig med følgende kliniske spørgsmål:

*"Er biosimilært filgrastim lige så godt som filgrastim og lenograstim til forebyggelse af neutropen feber hos patienter med primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret)?"*

#### **Patienter:**

P1: Patienter med primær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret)

P2: Patienter med sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret)

#### **Intervention:**

I: Biosimilært filgrastim

#### **Comparator:**

C: Filgrastim/ lenograstim

#### **Outcome (effektmål):**

O1: Forebyggelse af neutropen feber (febril neutropeni (FN))

#### **A5.2 Litteratursøgning og udvælgelse**

Da der er tale om en 2. vurdering for terapiområdet, besluttede RADS med afsæt i allerede udarbejdede baggrundsnotat af 12. maj 2011 at søge litteratur fra 1. januar 2010 til og med 31. december 2013 svarende til en 4 års periode.

Anvendt søgestreng fremgår af bilag 1.

#### **Resultat:**

Der blev ikke identificeret relevante artikler for den pågældende periode.

### **A6. Vurdering af lægemidlerne**

Interventionsbehandling med G-CSF gives forebyggende ved svær kronisk neutropeni mod svære/livstruende infektioner. Ved autoimmun neutropeni behandles kun undtagelsesvis efter svære infektioner.

Det er rekommanderet at anvende G-CSF intermitterende til MDS-patienter med svær neutropeni og tilbagevendende, alvorlige infektioner. Ligeledes kan G-CSF i kombination med EPO i visse tilfælde afhjælpe anæmitilstande, specielt hos patienter med refraktær anæmi med ringsideroblaster (RARS) jf. Nordic MDS Group Guidelines)<sup>2</sup>.

#### **A6.1. Effekt og bivirkninger**

Der findes ikke studier omhandlende G-CSF behandling for de ovenfor nævnte patientgrupper, men lægemidlerne har været anvendt på disse indikationer igennem mere end 10 år, hvorved der er opnået en væsentlig klinisk erfaring. Behandling af de omtalte lidelser med G-CSF gennemføres således på individuel indikation.

Ved akut indikation vil dosis hos voksne typisk være 300 mikrogram dagligt. Ved vedvarende behandling vil man stille imod laveste dosering, som kan holde patienten infektionsfri. Når respons er opnået, bør den mindste dosis, hvor dette kriterium er opfyldt, fastlægges. Ofte vil man kunne klare sig med 1-3 injektioner per uge, og dosis per injektion vil typisk ligge mellem 100 og 300 mikrogram. Dog ofte højere dosis ved svær kongenit neutropeni.

**Hos børn** er anvendt lenograstim eller filgrastim til svær kongenit neutropeni gennem de seneste 10-15 år. Dosis er responsafhængig med startdosis oftest på 5 mikrogram per kilo. Ved svær kongenit neutropeni er behandlingen livsvarig eller indtil evt. gennemført allogent hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Til børn med benign autoimmun neutropeni kan behandlingsbehovet i nogle tilfælde være en periode på 1-2 år.

### **A6.2 Værdier og præferencer**

Da voksne patienter administrerer G-CSF selv, foretrækkes forfyldte sprøjter.

### **A6.3 Compliance/convenience**

Lenograstim anvendes primært til mindre børn grundet bedre dispenseringsmulighed af små doser.

### **A6.4. Håndtering af lægemidlerne**

Afsnit vedrørende vurdering af håndtering af G-CSF har RADS vurderet mest hensigtsmæssigt blev samlet under et fælles afsnit (ABS 6.6.) på tværs af lægemidlernes behandlingsområder.

### **A6.5 Konklusion vedr. lægemidler**

RADS vurderer således på baggrund af ovenstående at filgrastim, inklusiv biosimilære præparater fortsat er ligestillede til anvendelse hos voksne med primær og sekundær neutropeni inkl. MDS, som 1. valgs præparater.

Da lenograstim ikke forefindes i forfyldte sprøjter foretrækkes filgrastim til voksne.

Hos mindre børn anbefales lenograstim, grundet bedre dispenseringsmulighed af små doser.

Pegyleret filgrastim anvendes vanligt ikke til de nævnte patientgrupper, da doseringen er meget individuel.

	<b>Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret) <i>Voksne</i></b>	<b>Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret) <i>Børn</i></b>
<b>Anbefales</b>	filgrastim	lenograstim
<b>Kan overvejes (ikke 1. valg)</b>	lenograstim	
<b>Kan ikke anbefales rutinemæssigt</b>		
<b>Kan ikke anbefales</b>		

***B: Profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer hos voksne***

**B4. Patientgrundlag**

G-CSF anvendes i dag inden for *onkologien* som standard i forbindelse med adjuverende behandling af mammacancer, idet der gives profylaktisk G-CSF ved behandling med docetaxel 100 mg/km (3 behandlinger per patient i adjuverende forløb). Dette udgør hovedparten af forbruget af G-CSF inden for onkologien. Derudover anvendes G-CSF til sekundær profylakse hos patienter, som allerede har udviklet neutropeni, og hvor det skønnes af værdi at fortsætte med uændret dosis.

Der er skønsmæssigt ca. 1.500-2.000 patienter med mammacancer årligt i Danmark, som får adjuverende kemoterapi. I alt vil inden for onkologien skønsmæssigt ca. 2-3.000 patienter årligt være i behov af behandling med G-CSF, ca. 3 behandlinger per patient.

G-CSF anvendes i dag hovedsagligt inden for *hæmatologien* i forbindelse med behandling for Non-Hodgkin's lymfomer i forhold til at kunne opretholde dosis-intensive regimer. Der er talrige forskellige terapiregimer, hvor G-CSF kan anvendes og det vil være udover dette baggrundsnotats formål at beskrive alle behandlingsregimer. Mange behandlinger foregår ambulant eller med få dages indlæggelser, og derfor anvendes G-CSF i depotformulering til denne patientgruppe.

*Børn* med kræft behandles i henhold til internationale videnskabelige protokoller, der ofte er mere kemoterapi-intensive end voksenprotokoller. Anvendelse af G-CSF er protokolleret og indgår som en del af behandlingen hos patienter med høj-risiko akut lymfatisk leukæmi (ALL) og neuroblastom. Det drejer sig om få patienter, i alt 10-20 pr. år. Der anvendes oftest pegfilgrastim. Biosimilære produkter er indtil videre ikke anvendt, da der ikke aktuelt findes godkendte biosimilære pegylerede præparater.

**B5. Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

**B5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

(Kemoterapi-induceret neutropeni)

RADS beskæftigede sig med følgende kliniske spørgsmål:

*"Er lipegfilgrastim lige så godt som pegfilgrastim og filgrastim til forebyggelse af neutropen feber (FN) og reduceres varigheden af neutropeni ved kemoterapiinduceret neutropeni?"*

**Patienter:**

P: Patienter med kemoterapi-induceret neutropeni

**Intervention:**

I: Lipegfilgrastim

**Comparator:**

C: Pegfilgrastim, filgrastim og placebo

**Outcome (effektmål):**

O1: Forebyggelse af neutropen feber (febril neutropeni (FN))

O2: Varigheden af neutropeni (Knoglemarvsregeneration)

## **B5.2 Litteratursøgning og udvælgelse**

Da der er tale om en 2. vurdering for terapiområdet, besluttede RADS med afsæt i allerede udarbejdede baggrundsnotat af 12. maj 2011 at søge litteratur fra 1. januar 2010 til og med 31. december 2013 svarende til en 4 års periode.

Anvendt søgestreng fremgår af bilag 1.

Der blev ved søgningen identificeret et studie

- I Bondarenko et al BMC Cancer 2013; 13 (1): 386

## **B6. Vurdering af lægemidlerne**

Pegyleringen af filgrastim sikrer en længere virkningstid og bedre fysiologisk clearance, hvorfor pegfilgrastim og lipegfilgrastim kan administreres som én enkelt injektion modsat filgrastim, der kræver daglige injektioner.

Pegfilgrastim baseres på en kemisk medieret pegylering og lipegfilgrastim en enzymmedieret pegylering. Den aktive substans er for begge præparater den samme, nemlig filgrastim. Prækliniske studier for de to præparater viser ensartet farmakokinetik. Lipegfilgrastim er godkendt af EMA på samme indikationer som pegfilgrastim.

### **6.1 Effekt og bivirkninger**

Der foreligger et enkelt fase III studie med 202 patienter. Studiet sammenligner effekten af lipegfilgrastim og pegfilgrastim på brystkræftpatienter i kemoterapi behandling med doxorubicin/docetaxel<sup>3</sup> (I Bondarenko et al BMC Cancer 2013; 13 (1): 386). Studiet viser, at lipegfilgrastim er lige så effektivt som pegfilgrastim til at reducere neutropeni. Den gennemsnitlige varighed af alvorlig neutropeni var for lipegfilgrastim 0,7 dage og for pegfilgrastim 0,8 dage,  $p = 0,126$ . I lipegfilgrastimgruppen sås ingen alvorlig neutropeni hos 56% af patienterne, i pegfilgrastimgruppen sås ingen alvorlig neutropeni hos 49% af patienterne.

Der var et tilfælde af neutropen feber i lipegfilgrastimgruppen og tre i pegfilgrastimgruppen. Der er tale om et randomiseret dobbelt blindt studie, og det vurderes, at evidensniveauet er højt. Uagtet at studiet kun er på brystkræftpatienter, antages der at være tilsvarende effekt for andre typer af kræftpatienter, da angrebepunktet for disse lægemidler ikke er kræftcellen, men de hvide blodlegemer.

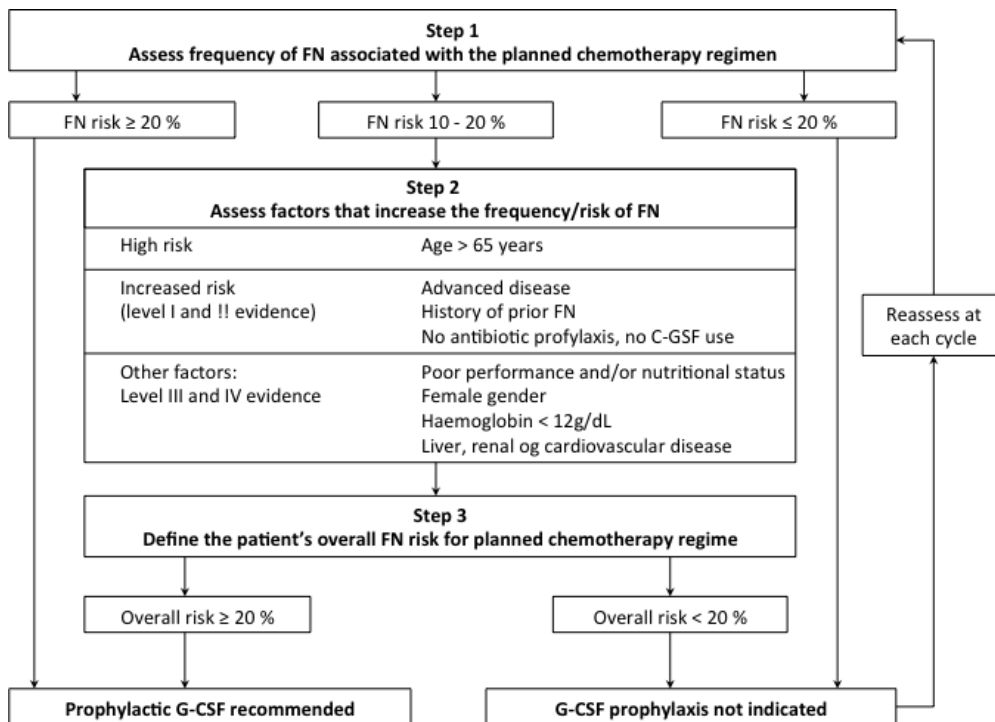
## **Anvendelse af G-CSF ved forskellige indikationer i onkologisk regi**

### **a. Anvendelse af G-CSF som primær profylakse**

Primær profylakse med G-CSF:

1. bør tilbydes hvor risikoen for udvikling af FN med et givent kemoterapi-regime skønnes at være  $\geq 20\%$ <sup>4-6</sup>
2. kan endvidere overvejes hvor risikoen for udvikling af FN med et givent kemoterapi-regime skønnes at være 10-20%<sup>7</sup>

Nedenstående algoritme fra European Journal of Cancer 2011<sup>8</sup> giver et overblik over princippet i anvendelsen af G-CSF som primær profylakse, men virkeligheden er naturligvis mere kompleks.



Ved beslutning om profylaktisk anvendelse af G-CSF skal også vigtigheden af at opretholde maksimal dosisintensitet vægtes. Dette vil generelt være af betydning, såvel ved kurativt intenderet kemoterapi som ved adjuverende behandlinger. Derudover kan det hos patienter, som tilbydes sygdomskontrollerende kemoterapi og hvor der generelt ikke forventes overlevelsesgevinst ved anvendelse af G-CSF, være bedre at mindske neutropenirisikoen ved dosisreduktion af kemoterapien, hvilket samtidig kan nedsætte graden af bivirkninger.

#### b. Anvendelse af G-CSF som sekundær profylakse

G-CSF skal overvejes til patienter, der i forløbet af kemoterapibehandling uden G-CSF støtte udvikler betydende neutropene komplikationer, og hvor reduktion af dosisintensitet forventeligt vil kompromittere overlevelse eller andre behandlingsmål <sup>9</sup>.

Øvrig dokumentation for sammenlignelig effekt bygger alene på farmakokinetik og undersøgelser af surrogatmarkører for klinisk effekt (stigning i neutrofilantal (absolute neutrophil count (ANC), antal CD34+ celler, area under the serum concentration time curve (AUC) mm.).

Pegfilgrastim (Neulasta) er i en række undersøgelser sammenlignet med filgrastim (Neupogen) <sup>10-14</sup>, og fundet ligeværdige. I en meta-analyse <sup>15</sup> af 5 studier i forskellige cancertyper, er pegfilgrastim fundet mere effektivt end filgrastim mht. reduktion af udvikling af FN (RR = 0,64; 95 % CI 0,43-0,97). En statistisk signifikant forskel mellem præparaterne blev ikke fundet for Grad IV neutropeni rater, tid til ANC eller incidens af knoglesmerter.

### c. Anvendelse af G-CSF ved autolog stamcelletransplantation

Ved den systematiske litteratursøgning er der identificeret to artikler <sup>16,17</sup>, som begge omhandler tiden til genetablering af knoglemarvsfunktionen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi og efterfølgende infusion af autologe stamceller mobiliseret med kemoterapi og autolog stamcellehøst på originalproduktet af G-CSF. I begge studier påbegyndes G-CSF dag 5 efter infusion af autologe stamceller og fortsætter indtil

knoglemarven er genetableret (neutrofile på  $>0,5 \times 10^9/L$ ). I det første studie <sup>16</sup> blev et biosimilært produkt sammenlignet med lenograstim, og i det andet studie var sammenligningsproduktet originalt G-CSF produkt overfor filgrastim biosimilært. Begge studier er retrospektive studier med registrering af bl.a. tid til regeneration, bivirkninger og immunogenicitet. Der var ikke observeret forskelle i de undersøgte grupper på nogen af de nævnte parametre. Begge studier er enkelt-center undersøgelser og retrospektive studier. Det skønnes, at studierne er generaliserbare og med rimelig præcision og konsistens af data, og i disse studier ser det umiddelbart ud til at lokale databaser har relativt veldokumenterede oplysninger om bivirkninger, som har kunnet præsenteres.

#### **B6.2 Værdier og præferencer**

G-CSF gives udelukkende som injektion. Med udgangspunkt i det faktum foretrækker RADS de pegylerede formuleringer af G-CSF til dette behandlingsområde, da de medfører færrest doseringer.

#### **B6.3 Compliance/convenience**

Pegfilgrastim doseres 1 gang ca. 24 timer efter hver cytotoxisk kemoterapi, hvorimod ikke-pegylerede formuleringer skal fortsætte dagligt indtil efter nadir af neutrofiltallet, oftest 6-9 doser for hver cytotoxisk kemoterapi. En enkelt dosis øger compliance, praktisk administration og patientsikkerhed, og kræver klart et mindre ressourcetræk frem for 6-9 ambulante besøg eller besøg af hjemmesygeplejerske for hver cytotoxisk kemoterapi.

Pegyleret filgrastim er i dag helt dominerende til profylaktisk anvendelse ved solide tumorer og mange non-myeloide hæmatologiske sygdomme, da de praktiske fordele for patient og plejepersonale er betydelige.

#### **A6.4. Håndtering af lægemidlerne**

Afsnit vedrørende vurdering af håndtering af G-CSF har RADS vurderet mest hensigtsmæssigt blev samlet under et fælles afsnit (ABS 6.6.) på tværs af lægemidlernes behandlingsområder.

#### **B6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

På baggrund af overstående anses pegfilgrastim og lipegfilgrastim som ligestillede som 1. valgs præparater med hensyn til reduktion af hyppigheden af FN ved primær og sekundær profylakse i forbindelse med kemoterapi til solide maligne tumorer og non-myeloide maligne hæmatologiske sygdomme hos voksne.

Med baggrund i de praktiske fordele i form af en enkeltstående injektion anbefales pegyleret filgrastim fremfor filgrastim, der kan kræve daglige injektioner i op til 10 dage.

I tilfælde af bivirkninger af pegyleret filgrastim, kan filgrastim eller lenograstim overvejes.

Idet børnene indgår i protokollerede behandlingsregimer, indgår de ikke i anbefalingerne.



	Primær og sekundær profylaktisk reduktion af hyppigheden af febril neutropeni i forbindelse med anvendelse af kemoterapi
<b>Anbefales</b>	Pegfilgrastim <b>eller</b> lipegfilgrastim
<b>Kan overvejes (ikke 1. valg)</b>	Filgrastim <b>eller</b> lenograstim
<b>Kan ikke anbefales rutinemæssigt</b>	
<b>Kan ikke anbefales</b>	

### ***C Mobilisering af stamceller til perifert blod***

#### **C4. Patientgrundlag**

Baggrunden for, at perifer blodstamcellehøst er muligt, er den stamcellemobiliserende effekt af G-CSF givet alene eller i kombination med kemoterapi. G-CSF anvendes således til mobilisering af stamceller fra knoglemarven til perifert blod med henblik på efterfølgende opsamling ved hjælp af leukaferese. Der gennemføres ca. 400 leukafereser pr. år i Danmark på patienter (inkl. børn) forud for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

I 2012 og 2013 blev der gennemført hhv. 37 og 46 leukafereser på raske donorer.

Mobilisering af stamceller til perifert blod med anvendelse af G-CSF og efterfølgende højdosis kemoterapi med stamcellestøtte anvendes til følgende patientgrupper:

#### Hæmatologiske patientgrupper:

Konsoliderende behandling ved visse typer af aggressive Non-Hodgkin's lymfomer, myelomatose og amyloidose samt ved relaps eller svigt af primær behandling ved aggressive Non-Hodgkin's lymfomer og Hodgkin's lymfom. Sjældent ved andre hæmatologiske tilstande.

#### Andre patientgrupper:

Visse onkologiske tilstande (Cancer testis og Ewings sarkom 3. linje behandling), systemisk sclerodermi, der ikke responderer på vanlig behandling (4 er behandlet i DK) og dissemineret sclerose (7 patienter er behandlet i DK). Fremover forventes 8-10 patienter årligt.

#### Børn

Anvendes som protokolleret konsoliderende behandling ved høj-risiko neuroblastom og visse maligne hjernetumorer samt som led i recidiv behandling ved Mb Hodgkin og enkelte sarkomer. I alt ca. 10 patienter årligt.

#### Mobilisering af stamceller hos raske donorer:

Forud for allogen stamcelletransplantation.

### **C5. Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

#### **C5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (Stamcellemobilisering)**

RADS beskæftigede sig med følgende kliniske spørgsmål:

*"Er biosimilært filgrastim lige så godt som filgrastim og lenograstim til stamcellehøst hos såvel raske donorer som patienter, vurderet på antal af CD 34+ celler og tid til genetablering af knoglemarvsfunktion?"*

**Patienter:**

P1: stamcellehøst hos raske donorer

P2: stamcellehøst hos patienter

**Intervention:**

I: Biosimilært filgrastim/filgrastim

**Comparator:**

C: filgrastim/lenograstim

**Outcome (effektmål):**

O1: CD 34+ tallet

O2: Tid til genetablering af knoglemarvsfunktion

**C5.2 Litteratursøgning og udvælgelse**

Da der er tale om en 2. vurdering for terapiområdet, besluttede RADS med afsæt i allerede udarbejdede baggrundsnotat af 12. maj 2011 at søge litteratur fra 1. januar 2010 til og med 31. december 2013 svarende til en 4 års periode.

Anvendt søgestreng fremgår af bilag 1.

Der blev ved denne søgning identificeret tre artikler:

- A. Gardellini et al. *Ecanermedicalscience* 2013; 7: 327
- S. Sivgin et al. *Transfus Apher Sci* 2013; 48(3): 315
- JC. Ianotto et al. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(1): 74

Ud over de identificerede artikler via den systematiske litteratursøgning, tilføjes yderligere en artikel:

- Lefrère F. et al. *Adv. Ther.* 2011; 28(4):304-310

**C6. Vurdering af lægemidlerne**

Principperne bag mobilisering af stamceller til perifert blod med G-CSF:

Princippet er, at der gives mobiliserende kemoterapi, hvorpå der efter 1-6 dage påbegyndes behandling med G-CSF. Herefter indlægges patienterne med henblik på perifer stamcellehøst (leukaferese).

Patienter med amyloidose og raske donorer mobiliseres udelukkende med G-CSF stimulation og derefter foretages leukaferese.

Leukafereseproduktet kan efterfølgende anvendes til patienten selv (autolog stamcelletransplantation (SCT)) eller som hjælp af donorprodukt til allogen SCT.

Ved begge behandlingsprincipper gives som sygdomsbekæmpelse en myeloablative behandling, hvor patientens knoglemarv destrueres af høj-dosis kemoterapi, hvorfor patienterne er afhængige af en efterfølgende infusion af velfungerende hæmatopoetiske stamceller.

### **C6.1 Effekt og bivirkninger**

Der foreligger to studier, der vurderer effekten af biosimilært filgrastim versus original filgrastim og lenograstim til stamcellehøst hos patienter, vurderet på antal af CD 34+ celler og tid til genetablering af knoglemarvsfunktion efter infusion af autologe stamceller<sup>18,19</sup>. Begge studier er enkelt center studier, hvor hhv. 96 og 40 personer med en hæmatologisk malign diagnose var planlagt til autolog stamcellehøst og efterfølgende højdosiskemoterapi med stamcellestøtte. I det retrospektive studie fra S. Sivgin<sup>18</sup> drejer det sig om tre grupper, henholdsvis patienter mobiliseret med kemoterapi og G-CSF i form af originalproduktet, biosimilært produkt eller lenograstim (Granocyte). Det andet studie fra F. Lefrère<sup>19</sup> er et prospektivt studie, hvor patienterne fortløbende inkluderes og mobiliseres med kemoterapi og efterfølgende stimuleres med biosimilær G-CSF forud for autolog PBSC (Perifer Blood Stem Cell) mobilisering. Her sammenlignes med en historisk kontrolgruppe, der blev mobiliseret med kemoterapi og G-CSF originalproduktet (Neupogen).

Der var ingen forskel blandt de patientgrupper behandlet med originalproduktet versus patienter behandlet med biosimilært produkt eller lenograstim (Granocyte) på udvalgte områder, såsom antal patienter inkluderet, median alder, typer af diagnoser, median vægt, antal tidligere behandlinger med kemoterapi og mobiliseringsregimer.

Der opsamles i begge studier information om følgende parametre i de inkluderede grupper:

- Antal dage med G-CSF behandling
- Median antal af  $10^6$  CD34+/kg opsamlet den første leukaferesedag
- Median antal dage med leukaferese
- Antal patienter der ikke blev mobiliseret
- Tid til genetablering af knoglemarvsfunktionen efter infusion af stamceller mobiliseret på hhv. original G-CSF og biosimilært G-CSF.

De to studier viste ingen forskel mellem de identificerede grupper i ovennævnte parametre og ydermere viste det sig, at antallet af CD34+-celler var signifikant højere i den biosimilære gruppe end i lenograstim (Granocyte) gruppen<sup>18</sup>. Studierne er begge helt eller delvist retrospektive. Der kan i studierne være en lille risiko for selektionsbias, om end den skønnes at være beskeden. Ingen af studierne er randomiserede studier, men det skønnes, at de undersøgte parametre i forhold til stamcellemobilisering og tid til knoglemarvsfunktion genetablering alle kan opnås sufficent fra journalmateriale. Disse resultater vurderes at være generaliserbare i forhold til patientgrundlaget i Danmark og med rimelig præcision og konsistens. Desværre er dette ikke tilfældet mht. oplysninger om bivirkninger i de to studier til de anvendte produkter. Overordnet vurderes det, at undersøgelsesernes evidensniveau er lavt til moderat.

#### *Anvendelse af biosimilært filgrastim til raske donorer:*

Det vakte bekymring i RADS, at bivirkningsprofilen for Nivestim og referenceproduktet Neupogen tilsyneladende ikke er identiske i det randomiserede, dobbeltblinde studie (Study GCF071), der påviste bioækvivalens og dannede baggrund for EMA's godkendelse af Nivestim til indikationen stamcellemobilisering. Der var i de fleste tilfælde tale om grad 1-2 bivirkninger, og forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var næsten identisk mellem referenceproduktet og det biosimilære produkt. Der foreligger intet kontrolleret studie, som har sammenlignet bivirkningsprofilen af Zarzio og dets referenceprodukt.

Selvom ovennævnte rejser mistanke om, at bivirkninger er hyppigere ved Nivestim-behandling end ved Neupogen-behandling, vurderes denne usikkerhed som værende acceptabel for patienter, men RADS har diskuteret den generelle holdning til anvendelse af biosimilært G-CSF til raske donorer.

### **C6.2 Værdier og præferencer**

Der foreligger ikke konsensus med hensyn til vurdering af et stamcelleprodukts mulige egnethed. Traditionelt anvendes CD34-tallet som et surrogatmål for antallet af stamceller i et høstprodukt, hvorimod stamcelleproduktets kvalitet endeligt vurderes ved tid til genetablering af knoglemarvsfunktionen (engraftment).

I 2011 udarbejdede RADS den første behandlingsvejledning for mobilisering af stamceller til perifert blod med anvendelse af G-CSF. På daværende tidspunkt var udvalget bekymret for at anvende et biosimilært produkt til stamcellemobilisering og høst hos raske donorer pga. følgende forhold:

- EMA anfører i Assessment Report for Ratiograstim (2008): *"The only area of uncertainty is the mobilisation of peripheral blood progenitor cells because it is not known whether the efficacy in oncology can be fully extrapolated to this area of use. The uncertainty is due to the lack of complete understanding of the mechanism of peripheral blood progenitor cell mobilization from the bone marrow. This issue has now been satisfactory addressed by the RMP"*.
- Der forelå kun studier, som vurderede effekten af biosimilært G-CSF til stamcellemobilisering ved måling af CD34-tallet i høstproduktet. Det var ikke på daværende tidspunkt på tilfredsstillende måde dokumenteret, at biosimilært G-CSF kunne side-stilles med referenceproduktet filgrastim mht. evnen til mobilisering af stamceller af samme kvalitet.
- Manglen på tilfredsstillende dokumentationen mente RADS var specielt betydningsfuldt ved stamcellemobilisering hos patienter, der ikke er kemo-naive, samt hos patienter med stamcellesygdom.
- RADS var på det tidspunkt bekymret over de guidelines benævnt: "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality Issues 2006"<sup>20</sup>, der var udarbejdet af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i forbindelse med anvendelsen af biosimilære produkter. RADS var ikke overbevist om, at de dokumentationskrav, der var i relation til godkendelse og markedsføring af biosimilære produkter i EMA, sikrede en fuld sammenlignelighed med originalproduktet i forhold til terapeutisk virkning, kvalitet og sikkerhed.
- Raske, frivillige donorer har ingen terapeutisk fordel af G-CSF stimulationen, men kan risikere endnu uerkendte bivirkninger til et biosimilært produkt.

På den baggrund kunne udvalget på daværende tidspunkt ikke anbefale biosimilært G-CSF til stamcellemobilisation hos patienter og hos raske donorer, før der forelå studier med et større antal donorer, som dokumenterer sikkerheden af det biosimilære produkt.

Siden da er der fremkommet følgende forhold:

1. Der er i januar 2012 publiceret følgende artikel i tidskriftet Blood: Biosimilars: what clinicians should know<sup>21</sup>. Her gennemgås principperne bag godkendelse af biosimilære produkter bl.a. med prækliniske og kliniske studier, analytiske data og funktionelle forsøgsresultater. De prækliniske studier inkluderer farmakokinetiske og farmakodynamiske forsøg in vitro og in vivo mellem referenceproduktet og det biosimilære produkt. Ligeledes foreligger nu kliniske forsøg (fase 1 og 3) med en del patienter og raske frivillige, hvor lægemidlets sikkerhed og virkning er testet farmakokinetisk og farmakodynamisk. I omtalte artikel gennemgås også de variationer i produktionen, som kan forekomme ved produktion af et hvilken som helst biologisk produkt.

Biologiske produkter (såvel referenceprodukter som biosimilære) fremstilles ved hjælp af celler, der er genmodificeret til at udtrykke det ønskede protein, f.eks. G-CSF. Lægemiddelproteiner er langt mere komplekse end kemiske syntetiserede molekyler. Den biologiske fremstillingsmetode og kompleksiteten i molekylerne betyder, at en vis variabilitet i ethvert biologisk produkt ikke kan undgås. Variabiliteten betyder, at ikke alle proteiner i en batch af et biologisk lægemiddel vil være 100% identiske. Det kan f.eks. være glycosyleringen af proteinet, der findes i forskellige "varianter" i produktet. Dette betyder, at der vil være en vis, tilladt batch-til-batch variation for biologiske lægemidler. Enhver ændring i fremstillingen af et biologisk produkt, såvel reference- som biosimilært produkt, vil potentielt kunne føre til større

eller mindre ændring i lægemiddelproteinet. Analytiske metoder er udviklet netop til at undersøge, om der er sket ændringer i lægemiddelproteinet, samt graden af disse eventuelle ændringer (comparability studier) ved en given produktionsændring. Det er samme comparabilitetsstudier, der benyttes til at vurdere, om et referenceprodukt og et biosimilært produkt på analytisk plan er sammenlignelige.

Ved godkendelse af et biosimilært produkt sikrer myndighederne sig, at det biosimilære lægemiddel ligger indenfor den variabilitet, der måtte findes for referenceproduktet.

EMA har udarbejdet detaljerede og omfattende guidelines "European Medicines Agency scientific guidelines on biosimilar medicines (CHMP/437/04. Rev.1)" som anvendes ved godkendelse af biosimilære produkter, som RADS har tillid til.

I aktuelle revurdering har RADS haft fokus på følgende forhold:

**Godkendelsesproceduren i EMA:** Ved godkendelser af indikationer for et biosimilært produkt foregår det altid på baggrund af en vurdering af hver indikation relateret til referenceproduktet. Der ekstrapoleres ikke automatisk indikationer fra referenceproduktet til biosimilære produkter, som det er tilfældet for traditionel generika. Derimod undersøges en lang række forhold i forbindelse med hver indikation enkeltvis. Godkendelsesproceduren i EMA er så udførlig og fintmasket, at biosimilære produkter utvivlsomt kan betragtes som terapeutiske alternativer til deres respektive referencelægemidler for alle de godkendte indikationer.

**Formålet med dokumentationen:** For et biosimilært produkt er formålet ikke at fastslå en terapeutisk virkning, da denne allerede er velkendt fra det originale referencelægemiddel. Det ville hverken være videnskabeligt eller etisk forsvarligt at gentage de kliniske undersøgelser, som allerede er gennemført for referencelægemiddel. Således er formålet med godkendelsesproceduren at fastslå via dokumentation, hvorvidt det biosimilære produkt har samme farmakodynamiske egenskaber som referencelægemidlet. De nødvendige undersøgelser er identiske med de undersøgelser, der kræves af originale biologiske lægemidler, når deres produktionsprocesser ændres jf. ovenstående.

**Kravene til dokumentationspakken:** EMA fastsætter kravene ud fra det konkrete referencelægemiddel. Den individuelle procedure sikrer, at alle aspekter er blevet grundigt vurderet og godkendt, før et biosimilært produkt kan blive godkendt til markedsføring.

**Good Manufacturing Practice (GMP):** Producenter af biosimilars er underlagt den samme kontrol, som andre medicinproducenter i EU, hvilket betyder, at de nationale lægemiddel-agenturer aflægger både rutinemæssige og uanmeldte besøg for at kontrollere, om reglerne for god fremstillingspraksis (GMP) overholdes.

**Pharmacovigilance systemet:** Ligesom for andre biologiske lægemidler består en del af godkendelsen af et biosimilært produkt i en vurdering af, om producentens såkaldte pharmacovigilance-system er på plads. Her er tale om beredskaber, der kan opdage, vurdere og informere om uønskede effekter og andre problemer med lægemidlet efter dets markedsintroduktion. Dette foretages blandt andet via:

- **Risk Management Plan:** For hvert lægemiddel foreligger en risikostyringsplan (Risk Management Plan) vedrørende lægemidlets sikkerhed. Planen skal godkendes af EMA, hvorefter "Summary" af Risk Management Planen er offentligt tilgængelig. Så længe medicinen er på markedet, bliver planen løbende ajourført.

- **Post-Marketing Surveillance:** Når lægemidlet er på markedet, fortsætter overvågningen (Post-Marketing Surveillance). Uønskede virkninger eller tegn derpå indberettes til myndighederne og offentliggøres i EudraVigilance-databasen, ligesom der udarbejdes regelmæssige rapporter om sikkerhedssituationen (Periodic Safety Update Reports). Der udføres eventuelt yderligere sikkerhedsstudier (Post-Authorisation Safety Studies (PASS)) – også kendt som fase 4-forsøg.

### C6.3 Compliance/convenience

Intet at angive, idet såvel patienter som donorer forventes at være yderst motiverede, og behandlingsperioden er kortvarig.

### C6.4 Håndtering af lægemidlerne

Vurdering af håndtering af G-CSF har RADS vurderet mest hensigtsmæssigt blev samlet under et fælles afsnit (ABS 6.6.) på tværs af lægemidlernes behandlingsområder.

### C6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS har diskuteret om de biosimilære produkter kan anvendes til raske donorer som stiller sig uegennyttigt til rådighed. Det kan forekomme nærliggende, at disse patienter bør behandles med produktet med den laveste risiko for bivirkninger. RADS vurderer, at de omtalte forskelle i ovennævnte studie er så små, at RADS ikke vil fraråde anvendelsen af biosimilære produkter til stamcellemobilisering ved raske donorer.

Med baggrund i ovenstående konkluderer RADS, at biosimilære produkter kan sidestilles med referenceproduktet af G-CSF, og derfor kan anvendes til alle godkendte indikationer også mobilisering af stamceller til det perifere blod hos patienter og raske donorer.

Da lenograstim ikke forefindes i forfyldte sprøjter, foretrækkes filgrastim.

Hos mindre børn (typisk under 30 kg) anbefales lenograstim grundet bedre dispenseringsmulighed som førstevalg ved stamcellemobilisering og filgrastim hos større børn.

	<b>Mobilisering af perifere stamceller hos voksne patienter</b>	<b>Mobilisering af perifere stamceller hos børn</b>	<b>Mobilisering af perifere stamceller hos raske donorer</b>
<b>Anbefales</b>	filgrastim	lenograstim (mindre end 30 kg) filgrastim	filgrastim
<b>Kan overvejes (ikke 1.valg)</b>	lenograstim		
<b>Kan ikke anbefales rutinemæssigt</b>			
<b>Kan ikke anbefales</b>			

### **ABC 6.6. Håndtering af lægemidlerne på tværs af de tre behandlingsområder**

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS vurderer, at der ikke er nogen absolutte kriterier, som taler imod en ligestilling af lægemidlerne. RADS ønsker dog at anmærke følgende forhold vedrørende lægemidlernes håndtering:

- **Styrkeangivelse**

Der er observeret en række tilfælde med fejldoseringer, der er indberettet som utilsigtede hændelser foranlediget af nuværende angivelser af indhold i sprøjterne. De utilsigtede hændelser er sket både i ordinationsfasen og i administrationsfasen. Der er således gentagne gange forekommet administration af kun en enkelt sprøjte (og dermed for lav dosering) forud for stamcellemobilisering, mod retteligt to sprøjter jf. Dansk Patientsikkerheds Database (indberetninger fra sep. 2010 – dec. 2013).

Afhængig af producenten angives styrken på sprøjterne i mg/sprøjte, IE/sprøjte og mg/ml<sup>22-26</sup>. RADS opfordrer producenterne til, at sprøjterne styrkeangives i mg eller IE pr. sprøjte, for at sikre at den korrekte mængde administreres. Samtidig er det en fordel, at der er angivet mg eller IE pr. ml, hvis der skal anvendes en delmængde. Det er ligeledes ønskværdigt, at der på pakningen angives, hvor mange IE et mg svarer til eller omvendt, for at lette omregning ved præparatskift. Der henvises til afsnit 12 med hensyn til omregningstabel lægemidlerne imellem.

- **Opbevaring udenfor køl**

Præparaterne indeholdende filgrastim og pegyleret filgrastim skal alle opbevares på køl<sup>22-26</sup>. For nogle af præparaterne er holdbarhed udenfor køl undersøgt, samt angivet i produktresuméet (Nivestim, Zarzio, Neulasta, Lonquex). RADS anser det som en fordel, at holdbarheden udenfor køl er undersøgt og beskrevet, da dette giver større fleksibilitet for patienter i hjemmebehandling ved primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret) samt mindsker spild ved ukorrekt opbevaring.

I pædiatrisk regi vil lenograstim være fordelagtig at anvende, da Granocyte leveres i hætteglas, som kan fortyndes til ønsket dosis<sup>27</sup>. Forfyldte sprøjter anses ikke for ønskværdige, da det er vanskeligt at dosere mindre doser præcist.

RADS vurderer, at der ikke er væsentlige forskelle i de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter for præparaterne indeholdende pegyleret filgrastim, hvorfor disse kan sidestilles på dette vilkår<sup>25,26</sup>.

### **7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation**

Det skal bemærkes, at der er tale om, at de anførte doser i respektive sammenlignings-skemaer skal ses som en gennemsnitsbetragtning for de pågældende behandlingsområder. Således skal det understreges, at doseringen er individuel og afhængig af respons af behandlingen jf. algoritmen (afsnit 12).

For behandlingsområde A og C er det for indeværende ikke relevant at udarbejde sammenligningsskema, da der ikke ved RADS er sket ligestilling af lægemidler.



**B: Profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer hos voksne**

**Primær og sekundær profylakse 1.valg**

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
pegfilgrastim	6 mg s.c.	Engangs	6 mg
lipegfilgrastim	6 mg s.c.	Engangs	6 mg

**Primær og sekundær profylakse 2.valg**

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
filgrastim	300 mikrogram x 1 dagligt s.c.	6 – 9 dage	300 mikrogram
Lenograstim	263 mikrogram x 1 dagligt s.c.	6 – 9 dage	263 mikrogram

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper:

Konkrete lægemidler og produkter (handelsnavn) placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

**8 Kriterier for igangsætning af behandling**

**A: Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret neutropeni)**

Behandling iværksættes, såfremt patienten har neutropeni og recidiverende infektioner.

**B: Profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer hos voksne**

Behandlingen gives forebyggende ved forventet høj risiko for neutropen feber.

**C: Mobilisering af stamceller til perifert blod**

Mobilisering af stamceller med eller uden kemoterapi samt G-CSF stimulation og efterfølgende opsamling af stamceller ved hjælp af leukaferese gennemføres ved tilstande, hvor der er planlagt højdosis kemoterapi med stamcelle støtte.

Børn, indgår i protokolleret behandling, hvorfor det ikke findes relevant at omtale det her. (jf. afsnit C4).

**9 Monitorering af effekten**

**A: Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret neutropeni)**

Effekten monitoreres via en vurdering af, om infektionstendensen er reduceret som følge af behandlingen.

**B: Profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer hos voksne**

Effekten kan monitoreres ved at registrere antallet af patienter, som får neutropen feber trods forebyggende behandling.

**C: Mobilisering af stamceller til perifert blod**

Patientgruppe	Anbefalede dosering
Mobilisering af perifere stamceller hos patienter <b>forud for</b> myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog perifer stamcelle infusion	<i>Tidsskema for leukaferese:</i> En til to leukafereser på dag 5 og dag 6 er oftest nok. Ved tilfælde, hvor der er behov for flere leukafereser, skal dosering af filgrastim fortsættes til sidste leukaferese. Der tilstræbes et samlet udbytte pr. kg legemsvægt på 2-8 x 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> celler fordelt på 1-5 leukafereser, dog minimum 2,0 x 10 <sup>6</sup> .
Mobilisering af perifere stamceller hos raske donorer	Leukaferese foretages hyppigst dag 5 efter påbegyndt G-CSF behandling. Fortsættes eventuelt til dag 6, hvis nødvendigt for at opnå et udbytte svarende til minimum 4 x 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> celler/kg af modtagerens legemsvægt.

**10 Kriterier for skift af behandling**

Det er vigtigt løbende at vurdere effekt af og bivirkninger ved G-CSF behandlingen, således at ophør eller skift til andet G-CSF præparat kan iværksættes af behandlende læge.

**11 Kriterier for seponering af behandling**

G-CSF anvendelse under kemoterapibehandling ved non-myeloide hæmatologiske sygdomme og solide tumorer hos voksne er en forebyggende behandling i form af en engangsdosis, hvorfor seponering ikke er relevant. I forbindelse med behandling med G-CSF ved knoglemarvsgenetablering efter autolog stamcelleinfusion er det, når patientens neutrofilantal viser > 0.5 x 10<sup>6</sup>/l i to på hinanden følgende dage.

G-CSF seponeres ved stamcellehøst, når der er opnået et sufficent leukaferese-produkt i henhold til det ønskede i forhold til patientens grundsygdom.

## **12 Behandlingsalgoritme**

Omregningstabel imellem anførte enheder pr. lægemidler

<b>Filgrastim omregning i mellem enheder</b>	
120 mikrogram = 0,12 mg = 12 Mill. IE	1 mikrogram = 0,1 Mill. IE
300 mikrogram = 0,30 mg = 30 Mill. IE	
480 mikrogram = 0,48 mg = 48 Mill. IE	

<b>Lenograstim omregning i mellem enheder</b>	
105 mikrogram = 0,105 mg = 13,4 Mill. IE	1 mikrogram = 0,128 Mill. IE
263 mikrogram = 0,263 mg = 33,6 Mill. IE	

### ***A: Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret neutropeni)***

<b>Patientgruppe</b>	<b>Lægemiddel</b>	<b>Anbefalede dosering</b>
Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret) <b>Voksne</b>	filgrastim	300 mikrogram s.c. x 2 ugentligt
Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret) <b>Børn</b>	lenograstim	5 mikrogram pr. kg s.c. dagligt

**B: Primær og sekundær profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer hos voksne**

Patientgruppe	Lægemiddel	Anbefalede dosering
Primær og sekundær profylaktisk reduktion af hyppigheden af febril neutropeni i forbindelse med anvendelse af kemoterapi (1.valg)	pegfilgrastim <b>eller</b> lipegfilgrastim	pegfilgrastim eller lipegfilgrastim 6 mg s.c. ca. 24 timer efter hver cytotoxisk kemoterapi (voksne)
Primær og sekundær profylaktisk reduktion af hyppigheden af febril neutropeni i forbindelse med anvendelse af kemoterapi (2. valg)	filgrastim <b>eller</b> lenograstim	<p>filgrastim: Dosis er 5 mikrogram (0,5 mill. E)/kg legemsvægt/døgn. Første dosis bør administreres tidligst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og senest 3-4 døgn før forventet nadir. Daglig dosering bør fortsættes, indtil det forventede nadir vedr. neutrofilital er passeret. Det kan forventes, at varigheden af den behandling, der kræves for at opfylde disse kriterier, er op til 14 dage, afhængig af type og dosis af planlagt cytotoxisk kemoterapi.</p> <p>lenograstim: Dosis er 19,2 mill. IE (150 mikrogram)/m<sup>2</sup> legemsoverflade/dag svarende til ca. 0,64 mill. IE (5 mikrogram)/kg legemsvægt/dag.</p> <p>Den anbefalede dosis gives som en subkutan injektion 3-4 dage før forventet neutropeniperiode. Behandlingsvarigheden varierer afhængig af kemoterapiens intensitet. Daglig dosering bør fortsættes, indtil neutrofilitallet er stabiliseret i normalområdet. Behandlingsvarighed er maksimalt 28 dage.</p>

**C: Mobilisering af stamceller til perifert blod**

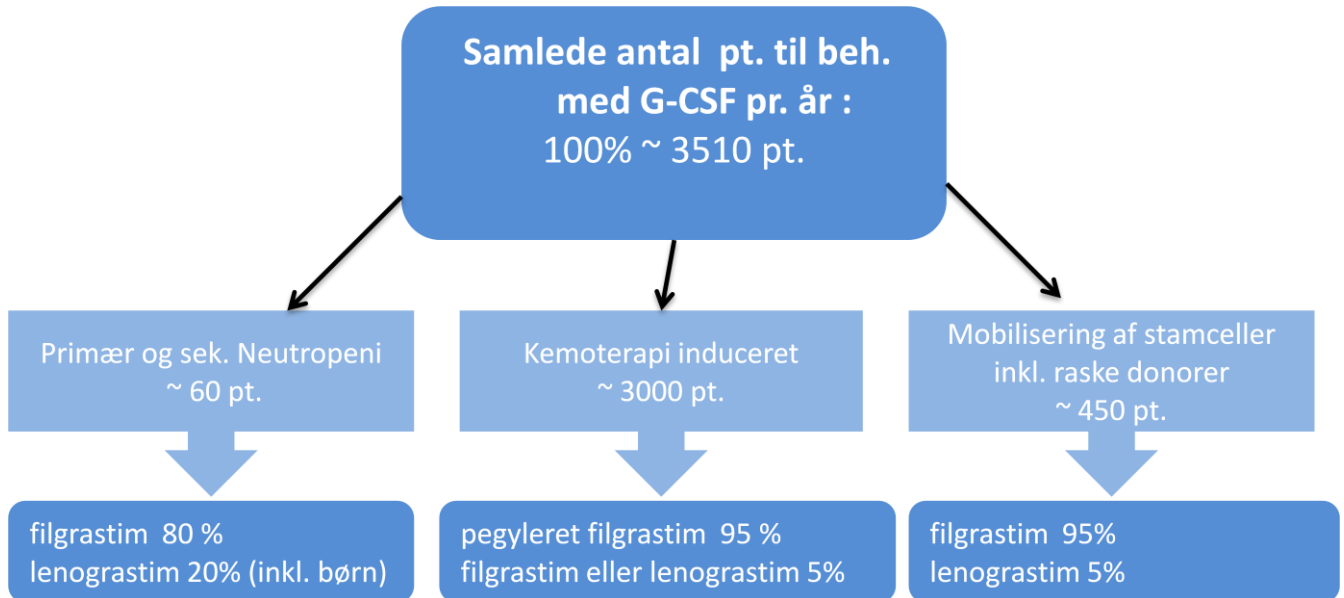
Patientgruppe	Lægemiddel	Anbefalede dosering
Mobilisering af perifere stamceller hos patienter forud for myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog perifer stamcelle infusion	filgrastim	<p>1,0 mill. IE (10 mikrogram)/kg/dag s.c. injektion i 5 til 7 dage.</p> <p><u>Tidsskema for leukaferese:</u> En til to leukafereser på dag 5 og dag 6 er oftest nok. Ved tilfælde, hvor der er behov for flere leukafereser, skal dosering af filgrastim fortsættes til sidste leukaferese.</p> <p>Dosering af lenograstim ved ovennævnte indikationer er 1,28 mill. IE (10 mikrogram)/kg/dag og gives på præcis samme måde ved diverse indikationer.</p> <p>Dosering hos børn anvendes 10 mikrogram per kg subkutan dagligt indtil høst. Ofte 5-6 dage.</p>
Mobilisering af perifere stamceller hos raske donorer	filgrastim	<p>10 mikrogram/kg/dag s.c. i 4 på hinanden følgende dage.</p> <p>Leukaferese skal startes dag 5 og fortsættes til dag 6, hvis nødvendigt for at opnå et udbytte svarende til minimum <math>4 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens legemsvægt.</p> <p>Dosering af lenograstim ved ovennævnte indikationer er 1,28 mill. IE (10 mikrogram)/kg/dag og gives på præcis samme måde ved diverse indikationer.</p>

Ved udarbejdelsen af RADS rekommandation anføres et af de anførte lægemidler ud fra den opnåede lægemiddelpris jf. afsnit 7 "Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation", som tilkendegiver sammenligningsgrundlaget, såfremt der er sket ligestilling af to eller flere lægemidler.

Afvielser fra vindende lægemiddel sker på baggrund af individuel vurdering af den behandlende læge.

### **13 Monitorering af lægemiddelforbruget**

RADS forventer at 80% af det forventede forbrug for respektive tre behandlingsområder vil ligge på det lægemiddel, som rangerer højest i lægemiddelrekommandationen.



### **14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Det anbefales, at der sker en ny vurdering, når der foreligger resultater, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområderne, og når relevante nye stoffer er godkendt ved myndighederne.

### **15 Bilag**

Bilag 1: Søgestrengene for de tre behandlingsområder

## 16 Referencer

1. al HSBe. Klaringsrapport nr. 4 2003. Benigne hæmatologiske sygdomme hos voksne. Diagnostik og behandling. 2003;  
[http://www.laeger.dk/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob\\_page.show?\\_docname=2586535.PDF](http://www.laeger.dk/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=2586535.PDF).
2. Zwebb. Nordic MDS guideline Issue 7. February 2014.
3. Bondarenko I, Gladkov OA, Elaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13(1):386.
4. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):2991-2997.
5. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1178-1184.
6. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003189.
7. Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(10):1266-1290.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 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. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
9. Rivera E, Erder MH, Moore TD, et al. Targeted filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma: toward the implementation of a risk model. *Cancer*. 2003;98(2):222-228.
10. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, 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. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):727-731.
11. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(6):903-909.
12. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):514-519.
13. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1503-1508.
14. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14(1):29-35.

15. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(9):2283-2295.
16. Gardellini A, Gigli F, Babic A, et al. Filgrastim XM02 (Tevagrastim®) after autologous stem cell transplantation compared to lenograstim: favourable cost-efficacy analysis. *Ecancermedicalscience.* 2013;7:327.
17. Ianotto JC, Ngo Sack F, Couturier MA, et al. Biosimilars of filgrastim in autologous stem cell transplant: reduction in granulocyte-colony stimulating factor costs, but similar effects on bone marrow recovery. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(1):74-77.
18. Sivgin S, Karakus E, Kaynar L, et al. The comparison of Filgrastim (Neupogen®), biosimilar filgrastim (Leucostim®) and Lenograstim (Granocyte®) as a first line peripheral blood stem cell mobilization strategy in autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience from Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2013;48(3):315-320.
19. Lefrère F, Brignier AC, Elie C, et al. First experience of autologous peripheral blood stem cell mobilization with biosimilar granulocyte colony-stimulating factor. *Adv Ther.* 2011;28(4):304-310.
20. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. 2006;  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Overarchingbiosimilarguidelines](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Overarchingbiosimilarguidelines) )
21. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012;120(26):5111-5117.
22. Produktresuméer Neupogen og Neupogen Novum.  
<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-96>.
23. EMA SPC/Produktresumé Nivestim.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001142/WC500093661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001142/WC500093661.pdf).
24. EMA SPC/produktresumé Zarzio.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000917/WC500046525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000917/WC500046525.pdf).
25. EMA SPC/Produktresumé Neulasta.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000420/WC500025945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf).
26. EMA SPC/Produktresumé Lonquex.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002556/WC500148380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf).
27. Produktresumé Granocyte.  
<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-96>.



<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Mette Skov Holm</b>, overlæge, ph.d., LVS og Region Midtjylland</p> <p><b>Hanne Vestergaard</b>, specialeansvarlig overlæge, ph.d., Region Syddanmark</p> <p><b>Else Svensson</b>, overlæge, Region Sjælland</p> <p><b>Lars Kjeldsen</b>, klinikchef, læge dr. med. Region Hovedstaden</p> <p><b>Jens Ersbøll</b>, overlæge, Sundhedsstyrelsen</p> <p><b>Jette Sønderkov Gørløv</b>, overlæge, ph.d., Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Marianne Ifversen</b>, overlæge, ph.d., Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Niels Viggo Jensen</b>, overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p><b>Kim Peder Dalhoff</b>, overlæge, dr. med. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Nadia Christensen</b>, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	--

**Ændringslog:**

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	12. maj 2011	Vurdering af terapiområdet for G-CSF
2.0	Oktober 2014	Revurdering (2. Vurdering) af terapiområdet for G-CSF, herunder opdatering til aktuelle skabelon

## Bilag 1

### **Anvendte søgestrengte pr. behandlingsområde:**

#### ***A: Primær og sekundær neutropeni (ikke kemoterapi-induceret)***

Følgende søgestreng blev anvendt:

Search (((((((("neutropenia") OR "febrile neutropenia") OR "neutropenia/fever")) AND (((("biosimilar filgrastim" OR "biosimilar filgrastim xm02")))) OR "filgrastim biosimilars")))) AND "filgrastim"

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Search (((((((("neutropenia") OR "febrile neutropenia") OR "neutropenia/fever")) AND (((("biosimilar filgrastim" OR "biosimilar filgrastim xm02")))) OR "filgrastim biosimilars")))) AND "lenograstim"

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

#### ***B: Profylaktisk reduktion i varigheden af neutropeni i forbindelse med konventionel kemoterapi ved non myeloid hæmatologisk sygdom og solide tumorer***

Følgende søgestrengte blev anvendt :

Search (((((((("neutropenia") OR "febrile neutropenia") OR "neutropenia/fever")) OR (((("chemotherapy induced febrile neutropenia" OR "chemotherapy induced fever")))) AND (((("pegfilgrastim" OR "pegfilgrastim/chemotherapy")))) OR "lipegfilgrastim"))))

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Search (((((((("neutropenia") OR "febrile neutropenia") OR "neutropenia/fever")) OR (((("chemotherapy induced febrile neutropenia" OR "chemotherapy induced fever")))) AND "filgrastim") OR "lipegfilgrastim"))

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Search (((((((("neutropenia") OR "febrile neutropenia") OR "neutropenia/fever")) OR (((("chemotherapy induced febrile neutropenia" OR "chemotherapy induced fever")))) AND "filgrastim") OR "lipegfilgrastim") AND "placebo"))

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Search (((((((("neutropenia") OR "febrile neutropenia") OR "neutropenia/fever")) OR (((("chemotherapy induced febrile neutropenia" OR "chemotherapy induced fever")))) AND (((("pegfilgrastim" OR "pegfilgrastim/chemotherapy")))) OR "lipegfilgrastim")) AND placebo

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

**C: Mobilisering af stamceller til perifert blod**

Følgende søgestreng blev anvendt:

("biosimilar filgrastim" OR "biosimilar filgrastim xm02") OR "filgrastim biosimilars")) AND "filgrastim") AND (("stem cell" OR "stem cell/bone marrow" OR "stem cell/bone marrow transplant" OR "stem cell/bone marrow transplantation"))

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Search (((("biosimilar filgrastim" OR "biosimilar filgrastim xm02")))) AND "lenograstim") AND (("stem cell" OR "stem cell/bone marrow" OR "stem cell/bone marrow transplant" OR "stem cell/bone marrow transplantation"))

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))