



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2013137876

Datum 18 november 2013
Betreft GVS rapport 13/19; lipegfilgrastim (Lonquex®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Zaaknummer

2013080623

Onze referentie

2013137876

Uw brief van

14 oktober 2013

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 oktober 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel lipegfilgrastim (Lonquex®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

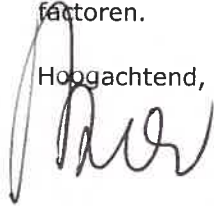
Lipegfilgrastim is een granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF), een glycoproteïne die de productie en afgifte van neutrofielen in het beenmerg reguleert. Het is beschikbaar als oplossing voor injectie van 6 mg in voorgevulde wegwerpspuit (0,6 ml). Het is geregistreerd voor de reductie van de duur van neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij volwassen patiënten die worden behandeld met cytotoxische chemotherapie voor een maligne aandoening (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen). Voor elke chemotherapeutische cyclus wordt één dosis van 6 mg lipegfilgrastim subcutaan aanbevolen, ongeveer 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat lipegfilgrastim onderling vervangbaar is met de overige G-CSF, die zijn opgenomen in het GVS, te weten filgrastim (Neupogen® + biosimilars), pegfilgrastim (Neulasta®) en lenograstim (Granocyte®). Deze middelen zijn opgenomen op bijlage 1A in het GVS in het cluster OL03AACP V.

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat lipegfilgrastim kan worden opgenomen in het bovengenoemde cluster op bijlage 1A.

Als standaarddosering kan 0,545 mg worden gehanteerd. Daarbij dienen voor lipegfilgrastim op basis van deze marginale toetsing dezelfde bijlage 2 voorwaarden te gelden als voor de overige granulocyt-koloniestimulerende factoren.

Hoogachtend,



dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
18 november 2013

Onze referentie
2013137876



GVS-rapport 13/19
lipegfilgrastim (Lonquex®)

Datum	18 november 2013
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2013122110
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	-
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

1. Inleiding—3

1.1 Lipegfilgrastim (Lonquex®)—3

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—3

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—4

2.1 Beoordeling opname in het GVS—4

2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—4

2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9

2.4 Standaarddosis—9

2.5 Conclusie plaats in het GVS—9

3. Conclusie—10

4. Literatuur—11

1. Inleiding

In de brief van 14 oktober 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel lipegfilgrastim (Lonquex®).

1.1 Lipegfilgrastim (Lonquex®)

Samenstelling

Lipegfilgrastim 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde wegwerpspuit (0,6 ml).

Geregistreerde indicatie

Lipegfilgrastim is geregistreerd voor de reductie van de duur van neutropenie en de incidentie van febriële neutropenie bij volwassen patiënten die worden behandeld met cytotoxische chemotherapie voor een maligne aandoening (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen).

Dosering

Voor elke chemotherapeutische cyclus wordt één dosis van 6 mg lipegfilgrastim aanbevolen, ongeveer 24 uur na de cytotoxische chemotherapie subcutaan toe te dienen.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van lipegfilgrastim (Lonquex®) stelt dat lipegfilgrastim onderling vervangbaar is met filgrastim, pegfilgrastim en lenograstim en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OL03AACP V, samen met de andere drie genoemde middelen.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

2.1 Beoordeling opname in het GVS

Lipegfilgrastim heeft als ATC-code L03AA14 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van G-CSF geneesmiddelen (granulocyt-koloniestimulerende factoren). G-CSF middelen zijn glycoproteïnen die de productie en afgifte van neutrofielen in het beenmerg reguleren. Drie andere G-CSF middelen zijn in Nederland op de markt: filgrastim (Neupogen® + biosimilars), pegfilgrastim (Neulasta®) en lenograstim (Granocyte®), alledrie opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0L03AACP V. Aan de aanspraak op G-CSF geneesmiddelen zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 11 van de Regeling zorgverzekering.

Filgrastim is een niet-geglycosyleerde vorm van G-CSF. Lipegfilgrastim is, net als pegfilgrastim, een gepegyleerde vorm van filgrastim. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van lipegfilgrastim komen de drie overige G-CSF middelen in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Lonquex® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen; de genoemde producten zijn structuuranaloga.

2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De drie G-CSF middelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0L03AACP V. Pegfilgrastim, lenograstim en filgrastim, zijn alle, evenals lipegfilgrastim, geïndiceerd voor de hoofdindicatie vermindering van de duur van ernstige neutropenie en de daaruit voortvloeiende complicaties bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie waarbij febrile neutropenie veelvuldig optreedt.¹

Daarnaast zijn lenograstim en filgrastim ook geïndiceerd voor vermindering van de duur van neutropenie bij patiënten (met niet-myeloïde maligniteiten) die myelo-ablatieve therapie ondergaan, gevolgd door een beenmergtransplantatie en patiënten bij wie een verhoogd risico op langdurige ernstige neutropenie wordt verondersteld en ter mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (peripheral blood progenitor cells = PBPC's), zowel voor patiënten met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, als voor gezonde donoren.

Tot slot is filgrastim ook nog geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudende neutropenie (ANC minder of gelijk aan $1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met een HIV infectie in een vergevorderd stadium om de kans op bacteriële infecties te verminderen wanneer andere opties om neutropenie te behandelen ongeschikt zijn.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

De drie G-CSF middelen in het GVS cluster 0L03AACP V worden alledrie toegediend door middel van subcutane injectie. Ook lipegfilgrastim kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Lipegfilgrastim is bestemd voor gebruik bij volwassenen. Filgrastim en lenograstim zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen en kinderen. Het gebruik van pegfilgrastim bij kinderen is niet uitgesloten maar de ervaring is beperkt. Het gebruik bij volwassenen is veruit de grootste toepassing. Er is geen sprake van een toedieningsvorm specifiek bedoeld voor toepassing bij kinderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van lipegfilgrastim ten opzichte van de reeds beschikbare G-CSF geneesmiddelen.

Behandeling met G-CSF middelen is aangewezen ter profylaxe (preventie) van febriële neutropenie (FN). Neutropenie is een belangrijke complicatie die kan optreden ná toediening van chemotherapie. Neutropenie is een reductie van witte bloedcellen in het beenmerg (neutrofielen), die optreedt na toediening van chemotherapeutica. De mate van neutropenie wordt op basis van de ANC waarde uitgedrukt (Absolute Neutrophil Count). Na 7-11 dagen wordt het laagste niveau bereikt (ANC nadir). Er zijn door het 'National Cancer Institute' vier gradaties van neutropenie gedefinieerd, variërend van milde tot levensbedreigende neutropenie, afhankelijk van de ANC nadir waarde.² Bij patiënten met graad 3 of 4 neutropenie neemt het risico op (levensbedreigende) infecties toe. Doordat neutropenie de tekenen en symptomen van infecties verzwakt wordt neutropenie in veel gevallen pas ontdekt wanneer sprake is van koorts (febriële neutropenie of FN). FN is één van de meest ernstige complicaties van chemotherapie, met hoge kans op overlijden. De richtlijnen van de EORTC¹ en de ASCO² bevelen profylactische behandeling aan bij patiënten met $\geq 20\%$ risico op FN (febriële neutropenie). Bij patiënten met een risico van 10 – 20% op FN dient rekening gehouden te worden met patiëntspecifieke factoren. Behandelaren in Nederland geven aan dat in de praktijk vooral de ASCO-richtlijn, maar ook de EORTC richtlijnen worden gevolgd.^{3,4,5}

Het eerste recombinant G-CSF geneesmiddel filgrastim, sinds 1991 op de markt, heeft dezelfde aminozuurvolgorde als natuurlijk G-CSF en is niet geglycosyleerd. Pegfilgrastim is de gepegyleerde vorm van filgrastim. Lipegfilgrastim is methoxygepegyleerd en geglycolyseerd en heeft daardoor een verlengd effect in vergelijking met niet-(geglycosyleerde) gepegyleerde G-CSF middelen.

EMA geeft in een Guideline³ voorschriften voor klinische evaluatie van G-CSF geneesmiddelen. Volgens deze richtlijn dient het primaire eindpunt in de studies de incidentie en de duur van febriële en/of ernstige neutropenie (graad 4) te onderzoeken. Belangrijke secundaire eindpunten zijn volgens de EMA/CHMP richtlijn het optreden van infecties (type en frequentie), de duur van ziekenhuis- en/of IC-

¹ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

² American Society of Clinical Oncology

³ EMEA/CPMP/555/95 Rev.1 Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy

opname, het gebruik van IV antibiotica, aanpassing van de chemotherapie en de kwaliteit van leven.

Om aan te tonen dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn met de andere G-CSF geneesmiddelen heeft de fabrikant van lipegfilgrastim één fase II en twee fase III studies uitgevoerd met deze door EMA aanbevolen eindpunten. Deze studies zijn uitgebreid beschreven in het European Assessment Report ten behoeve van de markttoelating.⁶ Het gaat om twee direct vergelijkende studies, de fase II studie XM22-02 en de fase III studie XM22-03, waarin lipegfilgrastim direct wordt vergeleken met pegfilgrastim. Verder is er een placebogecontroleerde fase III studie met lipegfilgrastim, XM22-04. De opzet van de studies is beschreven in tabel 1.

Gunstige effecten

Voor een beoordeling van de gunstige effecten van lipegfilgrastim, in vergelijking met pegfilgrastim, is gebruik gemaakt van de direct vergelijkende studies XM22-02 en XM22-03.^{6,7} De resultaten van deze studies staan samengevat in tabel 2.

In de pivotal studie XM22-03 met lipegfilgrastim 6 mg en pegfilgrastim 6 mg bij borstkankerpatiënten was de gemiddelde DSN (duration of neutropenia) tijdens cyclus 1 vergelijkbaar in beide behandelarmen (0,7 dgn vs 0,8 dgn voor lipegfilgrastim vs pegfilgrastim, $p=0,126$). XM22-03 was een non-inferioriteitsstudie, waarbij lipegfilgrastim als non-inferieur aan pegfilgrastim beschouwd kan worden als de bovengrens van het tweezijdig 95% BI rondom het gemiddelde verschil in DSN kleiner dan één dag was. Studie XM22-03 toont dit aan. Het 95% BI rondom het LS (Least Squares) gemiddeld verschil (lipegfilgrastim minus pegfilgrastim) in de DSN ligt tussen -0,50 en 0,06 dag. Dit bewijst dat lipegfilgrastim non-inferieur is ten opzichte van pegfilgrastim.

Op basis van het bewijs van non-inferioriteit op het primaire eindpunt uit deze studie heeft EMA lipegfilgrastim geregistreerd (zie tabel 2). Ook de incidentie van FN (secundair eindpunt) en resultaten op overige secundaire eindpunten waren vergelijkbaar tussen beide armen in studie XM22-03. In de direct vergelijkende fase II (dose-finding) studie van lipegfilgrastim en pegfilgrastim (XM22-02) werden vergelijkbare resultaten gerapporteerd. Deze studie ondersteunt daarmee de in studie XM22-03 aangetoonde non-inferioriteit van lipegfilgrastim ten opzichte van pegfilgrastim.

De placebogecontroleerde fase III studie XM22-04 toont de werkzaamheid van lipegfilgrastim in vergelijking tot placebo aan bij patiënten met longkanker (NSCLC). Hoewel het verschil in primaire uitkomstmaat (incidentie FN) in cyclus 1 van studie XM22-04 een statistisch significant verschil liet zien tussen lipegfilgrastim en placebo, was dat over alle cycli heen niet het geval. De fabrikant schrijft het niet-behalen van het primaire eindpunt in de studie toe aan het gebruikte chemotherapie regime. De NSCLC patiënten met stadium IIIb/IV werden behandeld met een etoposide/cisplatine schema, dat bij deze patiënten in West-Europa niet gebruikelijk is (met risico op neutropenie <20%). Tevens zijn hoog risico patiënten geëxcludeerd van de studie. Deze factoren kunnen het lagere dan verwachte aantal gevallen met FN in de placebo-arm verklaren (verwachte percentage was 7-10%). Overigens was de gerapporteerde incidentie van FN in de lipegfilgrastim arm minder dan 50% van de incidentie in de placebo-arm (2,4% vs. 5,6%), een verschil dat wel klinisch significant is.⁶

Op basis van de beschikbare gegevens uit de (direct vergelijkende) studies XM22-03 en XM22-02 kan worden geconcludeerd dat de gunstige effecten van lipegfilgrastim, met betrekking tot het verminderen van de duur en incidentie van (ernstige en febriele) neutropenie, vergelijkbaar zijn met die van pegfilgrastim.

Tabel 1. Direct vergelijkende klinische studies met lipegfilgrastim voor profylaxe van chemotherapie geïnduceerde (febriële) neutropenie (CIN) [EPAR⁶, Bondarenko et al, 2013⁷]

<i>1^e auteur/ jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ATP/ITT]</i>	<i>Aantal*</i>	<i>Patiënten Kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow- upduur</i>	<i>Belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
Studies met actieve controle							
XM22-03 Bondarenko 2013 ⁷ EPAR ⁶	internationale, multicenter, fase III studie: gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerde non-inferioriteits- studie (A2) ATP analyse	202	borstkanker (stadium II-IV); chemotherapie-naïef; behandeld met DOX+DOCTX; ECOG- PS ≤ 2, ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l; bloedplaatjes ≥ 100x10 ⁹ /l mannen en vrouwen ≥ 18 jaar	lipegfilgrastim 6 mg (n=101) pegfilgrastim 6 mg (n=101)	12 wkn follow-up: 1 jaar	primair: DSN in cyclus 1 secundair: - FN incidentie - DSN in cycli 2-4 - VSN incidentie - DVSN - ANC waarden - QoL	laag
XM22-02 [EPAR ⁶]	internationale, multicenter, fase II (dose- finding) studie: gerandomiseerd, dubbelblind, parallelgroep, gecontroleerde studie (A2) ITT analyse	208	borstkanker (stadium II-IV); chemotherapie-naïef; behandeld met DOX+DOCTX; ECOG- PS ≤ 2, ANC ≤ 1,5 x 10 ⁹ /l; platelets ≥ 100x10 ⁹ /l mannen en vrouwen ≥ 18 jaar	lipegfilgrastim 6 mg (n=50) lipegfilgrastim 4,5 mg (n=51) lipegfilgrastim 3 mg (n=53) pegfilgrastim 6 mg (n=54)	12 wkn follow-up: 1 jaar	primair: DSN in cyclus 1 secundair: - FN incidentie - DSN in cycli 2-4 - VSN incidentie - DVSN - ANC waarden - QoL	laag
Placebogecontroleerde studie							
XM22-04 [EPAR ⁶]	internationale, multicenter, fase III studie: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecon- troleerde studie (A2) ITT analyse	376	NSCLC (stadium IIIB/IV); chemotherapie-naïef; behandeld met CIS+ETO; ECOG-PS ≤ 2, ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l; platelets ≥ 100x10 ⁹ /l mannen en vrouwen ≥ 18 jaar	lipegfilgrastim 6 mg (n=248) placebo (n=125)	12 wkn follow-up: 1 jaar	primair: FN incidentie in cyclus 1 secundair: - VSN incidentie - DSN - DVSN - ANC waarden - QoL	

CIN: chemotherapie geïnduceerde neutropenie

DOX: doxorubicine

DOCTX: docetaxel

VSN: very severe neutropenia

QoL: quality of life

ITT: Intention to treat

CIS: cisplatine

FN: febriële neutropenie

ANC: absolute neutrophil count

NSCLC: Non-small cell lung cancer

DSN: duration of severe neutropenia

ETO: etoposide

ATP: According to protocol

DVSN: duration of very severe neutropenia

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ref: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982)

Tabel 2. Gunstige effecten van lipegfilgrastim en pegfilgrastim op primaire uitkomstmaat bij borstkanker patiënten met chemotherapie geïnduceerde (febriele) neutropenie (CIN), na 12 weken behandeling [Bondarenko 2013⁷, EPAR⁶]

	studie XM22-03			studie XM22-02	
	lipegfilgrastim 6 mg (n = 94)	pegfilgrastim 6 mg (n = 94)	LS gemiddeld verschil* [95% BI]	lipegfilgrastim 6 mg (n = 50)	pegfilgrastim 6 mg (n = 54)
primaire eindpunt					
DSN cyclus 1 (dagen) gemiddeld ± SD	0,7 ± 0,9	0,8 ± 0,9	-0,22 [-0,50;0,06] p=0,126	0,76 ± 1,10	0,87 ± 0,99
DSN cyclus 1 (dagen) mediaan [bereik]	0,0 [0,4]	1,0 [0-4]		0,0 [0-3]	1,0 [0-3]
secundair eindpunt					
Incidentie FN cyclus 1 (%)	0	3,2		6,0	5,6
CIN : chemotherapie geïnduceerde neutropenie					
LS : Least Squares			DSN : Duration of severe neutropenia		
* : lipegfilgrastim minus pegfilgrastim			SD : Standard deviation		

Ongunstige effecten⁶

In totaal werden in de fase II en twee fase III studies van lipegfilgrastim 783 patiënten gerandomiseerd en behandeld met studie medicatie: 503 met lipegfilgrastim, 155 met pegfilgrastim en 125 met placebo. Van de 503 patiënten die behandeld werden met lipegfilgrastim kregen 399 patiënten lipegfilgrastim in een dosering van 6 mg. In totaal werden 506 gerandomiseerde patiënten behandeld met tenminste één dosering lipegfilgrastim in de fase II en fase III studies.⁶

Het profiel van waargenomen ongunstige effecten van lipegfilgrastim zoals waargenomen tijdens deze studies bij kankerpatiënten met CIN is in overeenstemming met de onderliggende aandoening (kanker), met de bekende veiligheidsrisico's van de verschillende gebruikte chemotherapieën en met de verwachte bijwerkingen van G-CSF middelen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van lipegfilgrastim waren botpijn, myalgie en hoofdpijn. De meeste van deze bijwerkingen waren van voorbijgaande aard, goed hanteerbaar of behandelbaar en mild tot matig van ernst. De EMA heeft deze veiligheids dataset van lipegfilgrastim als adequaat beschouwd.⁶

In de direct vergelijkende studies met lipegfilgrastim en pegfilgrastim (XM22-03 en XM22-02) waren de frequenties van CSF-gerelateerde bijwerkingen zoals botpijn (13,9% vs. 9,9%), myalgie (8,9% vs. 5,9%) en hoofdpijn (8,9% vs. 5,0%) wat hoger in de lipegfilgrastim groep dan in de pegfilgrastim groep. Deze verschillen in frequentie van bijwerkingen tussen lipegfilgrastim en pegfilgrastim beoordeelde de EMA als klein. De verschillen hadden in de studies niet geleid tot een toename van ondersteunende maatregelen of vroegtijdig staken van de behandeling.⁶

EMA concludeert dat het veiligheidsprofiel van lipegfilgrastim in zijn geheel acceptabel is. Wel zijn er door de CHMP vragen gesteld over een eventueel effect van lipegfilgrastim (of wellicht een aan de groep van G-CSF middelen gerelateerd effect) op de progressie van de onderliggende maligniteit. De aanleiding hiervan was dat er in studie XM22-04 bij longkankerpatiënten in een vroeg stadium een verschil in mortaliteit werd gevonden tussen de lipegfilgrastim-arm en de placebo-arm (12,5% vs. 7,2% respectievelijk). De CHMP heeft daarom de fabrikant verzocht om in een post autorisatie studie het mogelijke risico te onderzoeken van ziekteprogressie tgv lipegfilgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan. Het studieprotocol moet ter goedkeuring aan de CHMP worden voorgelegd uiterlijk 6 maanden ná de positieve CHMP opinie.⁶

De conclusie luidt dat de ongunstige effecten van lipegfilgrastim overeenkomen met die van pegfilgrastim.

Conclusie: Op basis van de gunstige en ongunstige effecten is er geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen lipegfilgrastim en

pegfilgrastim. Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen lipegfilgrastim en de andere G-CSF middelen in het GVS cluster 0L03AACP V (pegfilgrastim, filgrastim en lenograstim) omdat de CFH eerder heeft geoordeeld dat pegfilgrastim onderling vervangbaar is met filgrastim en de overige G-CSF geneesmiddelen in het GVS.¹

Toepasbaarheid^{8,9}

Zowel voor lipegfilgrastim als pegfilgrastim ontbreken adequate gegevens over het gebruik tijdens zwangerschap en beide middelen worden ontraden voor vrouwen die borstvoeding geven. Over de veiligheid en werkzaamheid van lipegfilgrastim bij kinderen tot en met 17 jaar zijn geen gegevens beschikbaar. Ook de ervaring met pegfilgrastim bij kinderen is beperkt.

Voor lipegfilgrastim en ook voor pegfilgrastim worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Hetzelfde geldt voor lipegfilgrastim bij patiënten met een leverfunctiestoornis of oudere patiënten. Voor lipegfilgrastim en pegfilgrastim gelden dezelfde waarschuwingen met betrekking tot geneesmiddelinteracties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik. Beide middelen dienen ongeveer 24 uur ná de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. Gelijktijdig gebruik van lipegfilgrastim of pegfilgrastim met chemotherapeutische middelen is niet bestudeerd. Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat lipegfilgrastim en pegfilgrastim even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Zowel lipegfilgrastim als pegfilgrastim worden beide éénmaal per cyclus subcutaan toegediend in een vaste dosering van 6 mg in een enkele voorgevulde spuit. De toediening dient bij beide geneesmiddelen ongeveer 24 uur na de cytotoxische chemotherapie plaats te vinden. Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van lipegfilgrastim en pegfilgrastim luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Lipegfilgrastim (Lonquex®) is onderling vervangbaar met de andere drie G-CSF geneesmiddelen in het GVS cluster 0L03AACP V, waarin opgenomen: pegfilgrastim, lenograstim en filgrastim.

2.4 Standaarddosering

Er is door de World Health Organisation (WHO) nog geen Defined Daily Dose (DDD) vastgesteld voor lipegfilgrastim (ATC-code L03AA14). De DDD van pegfilgrastim is door de WHO gesteld op 0,3 mg.¹⁰ De dosering van lipegfilgrastim is gelijk aan die van pegfilgrastim. In de SmPC van Lonquex® wordt een dosering aanbevolen van 6 mg lipegfilgrastim per chemotherapie behandelcyclus van 21 dagen.⁸ De aanbevolen dosering van pegfilgrastim is ook één dosis van 6 mg per chemotherapiecyclus.⁹ De standaarddosering van pegfilgrastim is door de CFH in het verleden vastgesteld op 0,545 mg per dag.¹ Voor lipegfilgrastim wordt voorgesteld om dezelfde standaarddosering als voor pegfilgrastim aan te houden.

De standaarddosering van lipegfilgrastim kan daarmee worden gesteld op 0,545 mg per dag.

2.5 Conclusie plaats in het GVS

Lipegfilgrastim (Lonquex®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0L03AACP V.

3. Conclusie

Lipegfilgrastim kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0L03AACP V met pegfilgrastim, filgrastim en lenograstim. De standaarddosis voor lipegfilgrastim kan gesteld worden op 0,545 mg.

4. Literatuur

1. CFH-rapport 02/16. Estradiol/trimegeston (Totelle Cycle®), pegfilgrastim (Neulasta®). College voor Zorgverzekeringen, 19-12-2002.
2. Nirenberg A, Bush AP, Davis A. Neutropenia: State of the Knowledge Part I. *Oncology Nursing Forum*, Vol 33, 6, 2006, pp 1194-1201.
<http://www.ons.org/clinicalresources/media/ons/docs/clinical/neutropenia/state-of-the-knowledge-part-i.pdf>
3. 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 tumors. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32
4. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
5. Kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 1.0. Verenigde Integrale Kankercentra Nederland (VIKC) & Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), mei 2011.
6. European Public Assessment Report (EPAR) for Lonquex® (lipegfilgrastim). Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000. EMA/371234/2013. 30-05-2013.
7. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. 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;13:386.
8. Samenvatting van de productkenmerken. Lonquex® 6 mg oplossing voor injectie. EMA, 25-07-2013.
9. Samenvatting van de productkenmerken. Neulasta® 6 mg oplossing voor injectie. EMA, 20-12-2012.
10. ATC/DDD Index: L03AA Colony Stimulating Factors. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology / Norwegian Institute of Public Health. 05-02-2013.