



ALLEGATO A

Raccomandazioni per il corretto utilizzo dei Fattori Stimolanti le Colonie Granulocitarie (G-CSF) - ATC L03AA - nella riduzione della durata della Neutropenia e dell'incidenza di Neutropenia Febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche). - Versione 1.0

Premessa

La neutropenia febbrile (NF) è uno degli eventi frequenti nel corso delle chemioterapie per il trattamento dei tumori. L'incidenza di NF è stimata tra il 10% e il 57% dei pazienti trattati, verificandosi prevalentemente dopo il primo ciclo di trattamento [1]. Il rischio di mortalità associato a NF è stimato intorno al 5% per tumori solidi raggiungendo l'11% per le neoplasie ematologiche.

Le linee guida AIOM del 2016 (analogamente a quanto riportato dalle LG internazionali: ASCO, ESMO ed NCCN) relative alla gestione della tossicità ematopoietica in oncologia identificano i sottogruppi di pazienti per i quali è raccomandato il trattamento profilattico (inteso come profilassi sia primaria sia secondaria) con G-CSF della NF [2 - 5].

1) Raccomandazioni (AIOM-ESMO-NCCN-ASCO)

a) Profilassi primaria

- Il G-CSF è raccomandato in profilassi primaria in pazienti che ricevono un trattamento chemioterapico associato ad un rischio di NF >20% (ciascuna linea guida riporta tabelle indicanti il rischio percentuale di NF relativo ai singoli regimi chemioterapici)
- L'utilizzo del G-CSF in caso di un rischio di NF compreso tra il 10% e il 20% è raccomandato in presenza di fattori di rischio correlati alle caratteristiche del paziente (età, performance status, comorbidità, ecc.) e del tumore (malattia avanzata e/o pluritratata). Questi fattori vanno riconsiderati ad ogni ciclo di trattamento e per ogni singolo paziente.
- La profilassi primaria nei pazienti con rischio di NF inferiore al 10% non è raccomandata.

b) Profilassi secondaria

Il G-CSF si deve utilizzare in profilassi secondaria nei pazienti con un precedente episodio di NF, nei casi in cui non sia raccomandata una riduzione di dose e/o una modulazione della tempistica del trattamento.

c) Uso terapeutico del G-CSF

- L'uso terapeutico di G-CSF non è raccomandato in pazienti con neutropenia non febbrile

L'uso del G-CSF deve essere considerato in pazienti con NF associata ad un rischio elevato di complicanze infettive.

d) Principi attivi disponibili in commercio a base di G-CSF

In Italia sono, attualmente, commercializzate 9 specialità medicinali appartenenti alla classe dei fattori di crescita mieloidi LO3AA (G-CSF). In particolare, esistono 4 diverse formulazioni dei G-CSF: 1) il filgrastim, di cui esistono biosimilari ed originator; 2) il lenograstim, che è la forma glicosilata del filgrastim; 3) il pegfilgrastim, che è la forma peghilata del filgrastim; 4) il lipegfilgrastim, ovvero la forma glicopeghilata di filgrastim.

Filgrastim, Lenograstim e Pegfilgrastim sono usati da anni per la prevenzione ed il trattamento della NF in pazienti con neoplasie solide ed alcune neoplasie ematologiche in corso di trattamento chemioterapico; la loro efficacia è supportata da numerosi trial clinici randomizzati. Lipegfilgrastim è un fattore di crescita granulocitario, con indicazione d'uso sovrapponibile al pegfilgrastim. Pegfilgrastim e lipegfilgrastim si caratterizzano per la lunga durata d'azione dovuta alla peghilazione della molecola di filgrastim.

2) Valutazione in termini di efficacia e sicurezza dei vari G-CSF riportate da AIFA

Valutazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA in termini di Equivalenza terapeutica dei farmaci GCS-F nella riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di NF in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione delle leucemie mieloidi e delle sindromi mielodisplatiche)

L' A.Re.S. Puglia con nota prot. 3539 del 03/11/2014 ha richiesto alla CTS dell'AIFA la valutazione di equivalenza terapeutica (ex art. 15, comma 11 ter DL 6 luglio 2012 n° 95) tra i principi attivi filgrastim e lenograstim e tra i principi attivi pegfilgrastim e lipegfilgrastim, nell'impiego di detti farmaci nella riduzione della durata della



neutropenia e dell'incidenza di NF in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione delle leucemie mieloidi e delle sindromi mielodisplatiche).

La stessa AIFA, con nota prot. n. STDG P 124214 del 07/12/2016, ha trasmesso il parere favorevole espresso dalla CTS in merito alle richieste di equivalenza terapeutica effettuate dall'Agenzia Regionale Sanitaria della Puglia, rilevando che:

- le evidenze scientifiche dimostrano che non esistono differenze nel profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci a base dei principi attivi Pegfilgrastim e Lipegfilgrastim nell'indicazione terapeutica "Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di NF in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)" nella popolazione adulta;
- le evidenze scientifiche dimostrano che non esistono differenze nel profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci a base dei principi attivi Filgrastim e Lenograstim nell'indicazione terapeutica "Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di NF in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con eccezione delle leucemie mieloidi e delle sindromi mielodisplastiche)" nella popolazione adulta;
- si rappresenta che esistono differenze nella possibilità di utilizzo dei farmaci nella popolazione pediatrica: a differenza del Filgrastim, il cui impiego è indicato anche nei bambini di età inferiore ai due anni d'età, il Lenograstim non prevede esplicitamente l'uso per questa specifica popolazione pediatrica. Per Pegfilgrastim e lipegfilgrastim non è previsto l'uso nei bambini in tutte le fasce d'età per questa specifica indicazione.

3) Valutazione farmacoeconomica dei farmaci G-CSF

Secondo le raccomandazioni dell'American Society of Clinical oncology (ASCO) pegfilgrastim, filgrastim, TBO-filgrastim e filgrastim-biosimilare possono essere utilizzati per la prevenzione della NF correlata al trattamento. La scelta dell'agente dipende dalla indicazione clinica e dalla valutazione di farmaco-economia ovvero, da "convenienza, costo e situazione clinica".

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di popolazione condotto nella Regione Lazio che ha valutato le prescrizioni dei G-CSF (originator e



biosimilari) nella profilassi della NF dal giugno 2015 al giugno 2016. E' stato osservato un aumento significativo dell'uso del filgrastim biosimilare (dal 34.4% al 49.8%; $p < 0.0001$). L'impatto economico di questo comportamento prescrittivo è stato stimato essere in grado di consentire un risparmio di circa 500.000 euro per anno (6).

Nella Regione Puglia, i farmaci G-CSF, relativi alla categoria ATC L03AA, classificati dall'AIFA in fascia A-PHT, sono dispensati principalmente nel canale della Distribuzione per Conto regionale (DPC) e la maggior parte delle prescrizioni registrate su Piano Terapeutico da parte dei medici specialisti sono relative all'indicazione terapeutica della Neutropenia da chemioterapia, che incide pertanto per la quasi totalità della spesa farmaceutica relativa a tali categoria di medicinali.

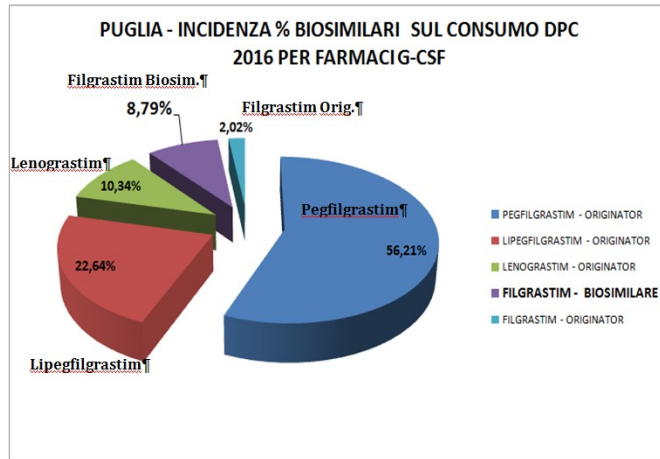
Mediante il sistema informativo WEB DPC utilizzato per la gestione su scala regionale della Distribuzione per conto dei farmaci PHT, sono stati rilevati i dati di spesa e consumo in ambito territoriale dei farmaci G-CSF relativi alla Regione Puglia nel 2016.

L'analisi di tali dati, ha consentito di effettuare anche delle valutazioni sul costo per terapia dei vari farmaci G-CSF (Tab.1 a,b), evidenziando chiaramente la maggiore economicità, rispetto ai farmaci Originator, derivante dalla scelta terapeutica del Filgrastim Biosimilare che, tuttavia, allo stato registra ancora un incidenza marginale (pari solo al 8,79 %) sul consumo totale in termini di DDD (Defined Daily Dose) degli altri farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica. Appare pertanto evidente l'elevato consumo che la Regione Puglia registra con particolare riferimento ai principi attivi, Pegfilgrastim, Lipefilgrastim e Lenograstim in considerazione del maggior costo di tali farmaci e dell'elevato impatto che ne deriva in termini di spesa farmaceutica regionale.

Principi Attivi G-CSF	PUGLIA - Totale DDD CONSUMATE IN DPC 2016 PER FARMACI G-CSF	PUGLIA - INCIDENZA % BIOSIMILARI SUL CONSUMO DPC 2016 PER FARMACI G-CSF	MEDIA ITALIA (OSMED) - INCIDENZA % BIOSIMILARI SUL CONSUMO PER FARMACI G-CSF	Totale SPESA DPC 2016 PER FARMACI G-CSF	INCIDENZA % SULLA SPESA TOT. DPC 2016 PER FARMACI G-CSF	Costo Medio Terapia (in base ad attuali costi di acquisto iva inc in DPC Puglia) con G-CSF nella Neutropenia da Chemioterapia (1fl di Pegfilgrastim = 1fl di Lipefilgrastim = 9 fl di Lenograstim)	Valutazione Costo/Efficacia della Terapia con G-CSF nel trattamento della Neutropenia da Chemioterapia
FILGRASTIM BIOSIM	17.878,98	8,79%	88,2%	€ 868.468,12	10,52%	€ 148,50	TERAPIA A MINOR COSTO A PARITA' DI EFFICACIA E SICUREZZA
FILGRASTIM ORIGINATOR	4.099,71	2,02%	11,8%	€ 341.984,50	4,14%	€ 594,00	+ 300% RISPETTO AL FILGRASTIM BIOSIM
LENOGRASTIM ORIGINATOR	21.021,21	10,34%		€ 1.846.350,00	22,37%	€ 594,00	+ 300% RISPETTO AL FILGRASTIM BIOSIM
LIPEFILGRASTIM ORIGINATOR	46.040,00	22,64%		€ 1.433.377,14	17,36%	€ 622,67	+ 319,30% RISPETTO AL FILGRASTIM BIOSIM
PEGFILGRASTIM ORIGINATOR	114.280,00	56,21%		€ 3.764.954,60	45,61%	€ 658,90	+ 343,70% RISPETTO AL FILGRASTIM BIOSIM
Tot. G-CSF	203.319,90			€ 8.255.134,36			



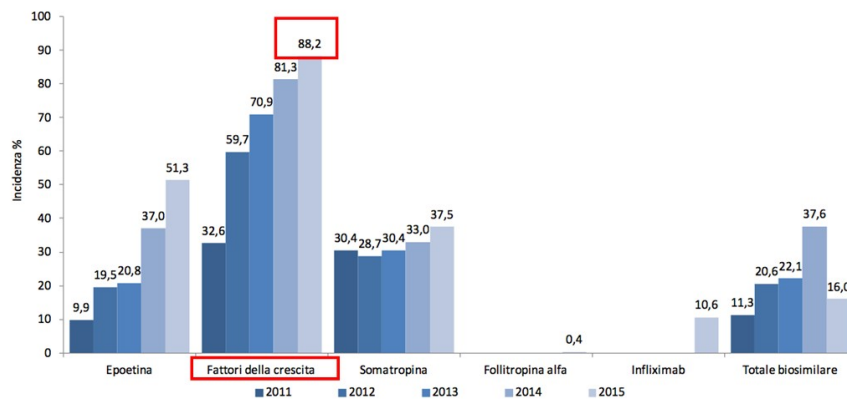
Tab. 1. (a)



Tab. 1 (b)

Tale dato inoltre, diventa ancor più rilevante se paragonato alla media nazionale calcolata dal Rapporto Osmed AIFA (Tab.2) che, in sostanziale contro tendenza alla Regione Puglia, relativamente ai farmaci G-CSF Biosimilari, registra un'incidenza pari all'88,2 % sul consumo totale della categoria dei Fattori Stimolanti le Colonie.

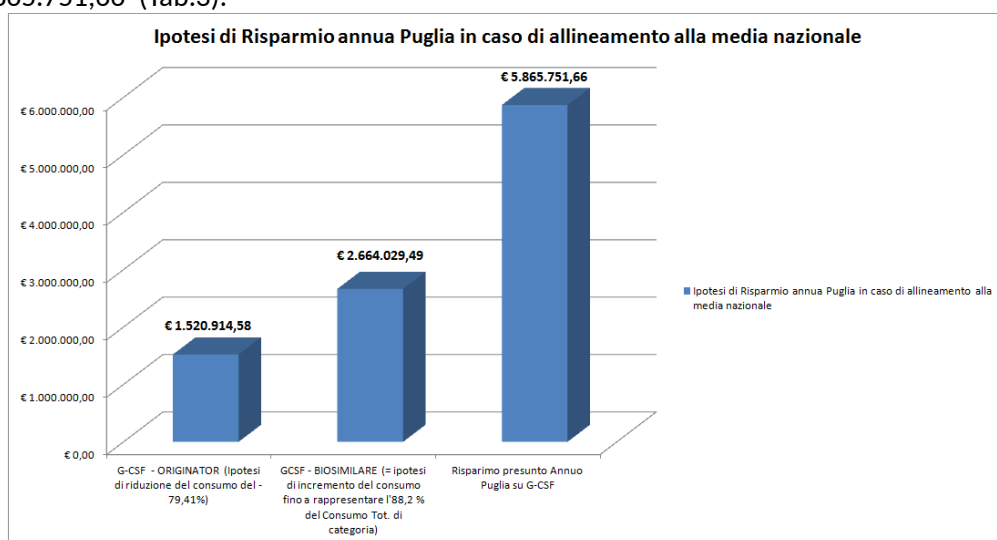
Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sui consumi dei farmaci biosimilari e del farmaco originator: anno 2015





Tab.2

Nell'ipotesi di riduzione del consumo di G-CSF Originator (Pegfilgrastim, Lipegfilgrastim, Lenograstim e Filgrastim orig.) nell'indicazione terapeutica della Neutropenia da chemioterapia tale da allineare lo stesso alla media Nazionale (-79,41 %) e di utilizzo, al posto di tali farmaci, del p.a. a minor costo Filgrastim Biosimilare tale da raggiungere l'88,2 % sul volume totale del consumo di classe, il risparmio annuo stimato su scala regionale per la Puglia ammonterebbe a circa 5.865.751,66 (Tab.3).



Tab. 3

4) Raccomandazioni della CTRF (Commissione Tecnica Regionale Farmaci)

- La CTRF raccomanda al momento attuale di applicare le indicazioni riportate dalle linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) riguardanti l'impiego dei farmaci G-CSF nella profilassi primaria e secondaria della NF.
- La CTRF raccomanda inoltre di utilizzare come prima scelta il principio attivo Filgrastim biosimilare che, allo stato, a parità di efficacia e sicurezza clinica, rappresenta la scelta terapeutica con miglior rapporto costo/efficacia.
- Ogni ciclo di trattamento con G-CSF nella profilassi primaria e



secondaria della NF non può essere considerato come continuità terapeutica di uno precedente, pertanto i pazienti avviati ad un nuovo ciclo di trattamento sono da considerarsi *naive* e, fatti salvi i limitati casi per i quali riservare l'utilizzo di farmaci *long acting* ed eventuali ragioni di natura clinica che motivino adeguatamente la scelta in deroga verso un farmaco originatore a maggior costo, si raccomanda di utilizzare come prima scelta il principio attivo Filgrastim Biosimilare ovvero il farmaco a minor costo riveniente da procedure di acquisto centralizzate effettuate mediante il Soggetto Aggregatore regionale.

- In particolare, relativamente alla prescrizione delle formulazioni Long Acting, la CTRF raccomanda che la prescrizione sia strettamente limitata ai casi con documentata motivazione clinica, da riportare sul piano terapeutico informatizzato Edotto.
- Si ritiene infine che, data l'elevata incidenza sulla spesa farmaceutica regionale dei farmaci G-CSF originator e preso atto dell'elevato consumo registrato per gli stessi nella regione Puglia, con particolare riferimento ai principi attivi Long Acting ed al Lenograstim, la durata del piano terapeutico relativo ai farmaci G-CSF, nell'indicazione relativa alla neutropenia da chemioterapia, sia limitata ad un solo ciclo di trattamento per volta, al fine di garantire la possibilità, ai medici prescrittori, di valutare volta per volta la prescrizione in base alle effettive esigenze cliniche del paziente ed ai servizi farmaceutici degli enti sanitari, di effettuare uno stretto monitoraggio sull'appropriatezza delle prescrizioni registrate sul sistema informativo regionale Edotto.

La CTRF si impegna ad aggiornare il presente documento alla luce di tutte le nuove evidenze che saranno riportate nella letteratura internazionale incluse le linee guida delle Società Scientifiche, nonché a fronte di variazioni delle condizioni di economicità delle varie scelte terapeutiche eventualmente derivanti da successive procedure di acquisto centralizzate effettuate dal Soggetto Aggregatore su scala regionale. Contestualmente, chiede agli Organi Istituzionali preposti di monitorare l'impatto di tali indicazioni in termini sia di efficacia terapeutica che di farmaco economia.

Bibliografia

1. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 5:v248-51.



2. de Naurois i, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 5:v252-6.
3. Linee guida AIOM. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. 2016 (<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1%2C413%2C1%2C#TopList>)
4. NCCN guidelines: Myeloid Growth Factors. Version 2.2016 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf)
5. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33: 3199-3212; 2015
6. Trotta F, Mayer F, Mecozzi A, et al. Impact of guidance on the prescription patterns of G-CSFs for the prevention of febrile neutropenia following anticancer chemotherapy: a population-based utilization study in the Lazio Region. BioDrugs 31: 117-24; 2017