

Dipartimento: DIPARTIMENTO PROGRAMMAZ. ECONOMICA E SOCIALE
Direzione Regionale: PROGRAMM. E RISORSE DEL SERV. SANITARIO REGIONALE
Area: POLITICA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE

N. *B01060* del 20 MAR. 2013

Proposta n. 4030 del 19/03/2013

Oggetto:

Razionalizzazione nell'uso dei Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie

Proponente:

Estensore	TROMBONI PAOLA	<i>Paola Tromboni</i>
Responsabile del procedimento	LORELLA LOMBARDOZZI	<i>Loirella Lombardozzi</i>
Responsabile dell' Area	L. LOMBARDOZZI	<i>L. Lombardozzi</i>
Direttore Regionale	F. ROMANO	<i>F. Romano</i>
Direttore Dipartimento	G. MAGRINI	<i>G. Magrini</i>
Protocollo Invio		
Firma di Concerto		

Oggetto: Razionalizzazione nell'uso dei Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie

Il Direttore della Direzione Programmazione e Risorse SSR

SU PROPOSTA del responsabile dell'Area Politica del farmaco;

VISTA la Legge Regionale del 18 febbraio 2002 n.6 "Disciplina del sistema Organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale";

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002 n.1 "Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale" e successive modifiche ed integrazioni";

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 124 del 27.02.2007 avente per oggetto: Piano di Rientro approvato dalla Giunta Regionale nella seduta del 12 febbraio 2007; misure applicative dell'Obiettivo specifico 2.3 "Politica del Farmaco";

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 197 del 20.3.2007 avente ad oggetto: "Integrazione e modifica della DGR del 27 febbraio 2007, n. 124 – inerente il Piano di Rientro approvato dalla Giunta Regionale nella seduta del 12.2.2007; prime misure applicative dell'Obiettivo specifico 2.3 "Politica del Farmaco" e della DGR del 14 luglio 2006, n. 425";

VISTO il Concept Paper dell'AIFA sui farmaci biosimilari, scaricabile dal sito www.agenziafarmaco.gov.it, che ha lo scopo di assicurare e promuovere l'utilizzo dei biosimilari fornendo, agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni autorevoli, chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive;

CONSIDERATO che la prescrizione dei farmaci contenenti Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie ha un notevole impatto sulla spesa farmaceutica territoriale;

VISTA la nota n.1740247 DB/07/08 del 03.10.2011;

VISTA la nota n.150705 DB/07/08 del 06.08.2012;

VISTO il documento allegato "Razionalizzazione nell'uso dei Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie (G-CSF)", parte integrante della presente determina;

Per le motivazioni in premessa, che si intendono integralmente accolte.

DETERMINA

Di recepire il documento allegato "Razionalizzazione nell'uso dei Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie (G-CSF)";

Di stabilire che tra i Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie, l'uso del farmaco biosimilare è altamente raccomandato nel paziente naïve;

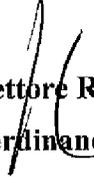
Di stabilire che l'utilizzo, nel paziente naïve, di lenogastim o pegfilgrastim dovrebbe essere escluso se non supportato da evidenti necessità cliniche, che dovranno essere oggetto di relazione da inviare alla Commissione Appropriata Prescrittiva Regionale – Area Politica del farmaco Regione Lazio;

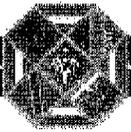
Di dare mandato alle Direzioni Sanitarie Aziendali per la massima diffusione del documento allegato, presso gli specialisti abilitati alla prescrizione e per la verifica dell'applicazione;

Di dare mandato, inoltre, ai medici di medicina generale, per quanto di loro competenza, ad attenersi a quanto indicato nel documento allegato;

Di individuare le Direzioni Generali quali responsabili del mancato risparmio derivante dalla non corretta applicazione del presente provvedimento regionale;

La presente determinazione sarà trasmessa alle Strutture Sanitarie Regionali, alle OOSS dei MMG/PLS e resa disponibile sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla Sanità.


Il Direttore Regionale
Prof Ferdinando Romano



Dipartimento Programmazione Economica e Sociale
Direzione Regionale Programmazione e Risorse del Servizio sanitario Regionale
Area Politiche del farmaco

Razionalizzazione nell'uso dei Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie (G-CSF)

La profilassi con fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) permette di ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile (FN) indotta dalla chemioterapia. Le Linee Guida EORTC 2010¹ suddividono in tre categorie, in base al regime chemioterapico, il rischio di sviluppare FN e raccomandano l'utilizzo dei G-CSF nei seguenti due casi:

- Dopo un regime chemioterapico che prevede un rischio $\geq 20\%$ di sviluppare FN;
- Dopo un regime chemioterapico che prevede un rischio del 10-20% di sviluppare FN e in presenza di fattori correlati al paziente (età, precedente episodio di FN, performance status, patologia tumorale e stadio, assenza di profilassi antibiotica) che accrescono il rischio complessivo di sviluppare FN ($\geq 20\%$).

L'uso non è raccomandato se il regime chemioterapico prevede un rischio $< 10\%$ di sviluppare FN.

Inoltre alla luce dei risultati degli studi più recenti, riportati in Bibliografia, si ritiene opportuno sottolineare alcune evidenze:

- 1) Filgrastim originator e filgrastim biosimilari sono da ritenersi sovrapponibili in termini di efficacia, sicurezza e qualità^{1,3}
- 2) Filgrastim e lenograstim hanno efficacia sovrapponibile sia nella prevenzione della NF che nella mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC)².
- 3) Non sussiste una robusta evidenza che pegfilgrastim sia terapeuticamente superiore a filgrastim e lenograstim^{1,4}, fatto salvo la migliore compliance dovuta alla dose singola che può essere considerato un valore aggiunto in caso di protocolli che prevedano una durata della terapia superiore ai 10 giorni quando il rischio di sviluppare neutropenia febbrile sia maggiore del 20%.

Dall'analisi dei dati prescrittivi territoriali, estrapolati dal flusso web-dpc, nel periodo 2011-2012 emergono evidenze di seguito riassunte:

- 1) nel II semestre 2011 su un totale di circa 4.000 assistiti, l'80% ha ricevuto un'erogazione per ciclo di terapia non superiore a 5 fiale di G-CSF, mentre più del 50% dei pazienti ha ricevuto un numero di fiale non superiore a 3 che rappresenta un regime non ottimale di trattamento, come illustrato nella seguente tabella riferita ai farmaci maggiormente prescritti

Fiale/ciclo	Percentuale cumulata pazienti		
	Myelostim	Granulokine	Zarzio 30
1	2,61%	4,19%	3,89%
2	22,07%	23,91%	17,71%
3	54,98%	53,72%	56,16%
4	71,40%	69,92%	72,79%
5	80,45%	79,83%	82,29%

- 2) La ripartizione dei pazienti, anche in termini percentuali, trattati con i diversi farmaci nei primi 9 mesi del 2012 risulta così composta:

Farmaco	Pazienti*	(%)
NEULASTA	3.314	30,2%
MYEOSTIM	3.683	33,5%
GRANOCYTE	271	2,5%
GRANULOKINE	2.782	25,3%
ZARZIO	676	6,1%
TEVAGRASIM	265	2,4%

*numero pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione del farmaco

3) La spesa sostenuta per l'anno 2012, suddivisa tra i diversi farmaci, è rappresentata nella sottostante tabella:

Farmaco	Fiale n.	Costo/fiala*	Spesa*
NEULASTA 6MG 1SIR 0,6ML SC	13.111	€ 609,65	€ 7.993.116
MYELOSTIM 34 F 33,6MIU+SIR 1ML	42.541	€ 68,50	€ 2.914.059
GRANOCYTE 34 F 33,6MIU+SIR 1ML	2.748	€ 79,38	€ 218.136
GRANULOKINE 1SIR 30MU 0,5ML	29.552	€ 43,90	€ 1.297.370
GRANULOKINE 30 1FL 30MU 1ML	3.906	€ 44,30	€ 173.020
ZARZIO 1SIR 30MU 0,5ML	8.439	€ 30,72	€ 259.248
ZARZIO 1SIR 48MU 0,5ML	29	€ 54,40	€ 1.578
TEVAGRASTIM 1SIR 30MU	2.915	€ 30,64	€ 89.306
TEVAGRASTIM 5SIR 30MU 0,5ML	41	€ 32,32	€ 6.625
NIVESTIM SC EV 1SIR 30MU 0,5ML	17	€ 23,00	€ 391
Totale			€ 12.952.456

* IVA esclusa

Dalla rinegoziazione dei prezzi di cessione con le aziende farmaceutiche per i farmaci G-CSF, a seguito di quanto previsto dal DLG 95/2012, risulta che:

- 1) a parità di quote e volumi erogati nel 2012, il risparmio previsto per l'anno 2013 è di € **782.801**
- 2) lo schema costo-terapia attualmente in vigore, è sostituito da quello della tabella sottostante in cui risalta un ulteriore differenza tra i costi dei singoli farmaci

Indicazioni	Posologia	Costo Terapia						
		Filgrastim				Lenograstim		Pegfilgrastim
		Zarzio	Tevagrastim	Nivestim	Granulokine	Myelostim	Granocyte	Neulasta
Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).	<i>Filgrastim e Lenograstim</i> : 1fiala/die x 5 g <i>Pegfilgrastin</i> : 1fiala x ciclo	€ 56,75	€ 56,80	€ 115,00	€ 175,00	€ 342,50	€ 396,90	€ 590,00
Riduzione della durata della neutropenia in pazienti (con neoplasia non mieloide) sottoposti a terapia mieloablata, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT), considerati ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata.	<i>Filgrastim</i> : 2fiale/die x 7gg <i>Lenograstim</i> : 1fiala/die x 14gg	€ 158,90	€ 159,04	€ 322,00	€ 490,00	€ 959,00	€ 1.111,32	Indicazione non presente in Scheda tecnica
Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).	2fiale/die x 5gg	€ 113,50	€ 113,60	€ 230,00	€ 350,00	€ 685,00	€ 793,80	Indicazione non presente in Scheda tecnica
Trattamento della neutropenia persistente ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate.	max 1fiala/die x 10gg	€ 113,50	€ 113,60	€ 230,00	€ 350,00	Indicazione non presente in Scheda tecnica	Indicazione non presente in Scheda tecnica	Indicazione non presente in Scheda tecnica
Nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti.	1fiala/die x 3gg	€ 34,05	€ 34,08	€ 69,00	€ 105,00	Indicazione non presente in Scheda tecnica	Indicazione non presente in Scheda tecnica	Indicazione non presente in Scheda tecnica

La durata della terapia può subire variazioni in funzione del raggiungimento dei valori attesi di conta dei neutrofili

Conclusioni

La profilassi o il trattamento della neutropenia febbrile con filgrastim biosimilare rispetto a filgrastim originator, lenograstim o pegfilgrastim è l'approccio più economico, comportando un considerevole risparmio, anche nell'eventualità che il trattamento raggiunga la durata massima di 14 giorni. Inoltre come sopra riportato, non ci sono robuste evidenze di una maggiore efficacia o sicurezza di un farmaco rispetto ad un altro.

Quindi, non esiste un razionale per utilizzare il trattamento con pegfilgrastim, lenograstim, filgrastim originator rispetto a filgrastim biosimilare, fatti salvi i casi in cui le ripetute somministrazioni di farmaco comportino una riduzione della compliance, come ad esempio i regimi altamente neutropenizzanti quando il rischio di sviluppare neutropenia febbrile sia maggiore del 20%.

Pertanto, nel paziente naive, la scelta del farmaco biosimilare è altamente raccomandata.

La Regione Lazio, sulla base di quanto sopra esposto ritiene congruo fare un'analisi di costo/efficacia e individuare il seguente modello di budget impact che, a parità di volumi 2012, prevede una variazione delle quote prescrittive rispetto al 2012:

- il 20% di pegfilgrastim verso filgrastim biosimilare,
- il 60% di lenograstim verso filgrastim biosimilare,
- il 60% di filgrastim originator verso filgrastim biosimilare.

I risultati economici di tale modello sono riportati nella tabella sottostante

Farmaco	Ipotesi Budget Impact anno 2013			
	- 20% pegfilgrastim	verso filgrastim biosimilare	spesa totale	Risparmio totale*
	- 60% lenograstim			
	- 60% filgrastim origin.			
Spesa quota prodotto	Spesa quota filgrastim biosimilare**			
NEULASTA	€ 6.188.392	€ 148.810	€ 6.337.202	€ 1.655.914
MYELOSTIM	€ 1.165.623	€ 289.704	€ 1.455.328	€ 1.458.731
GRANOCYTE	€ 87.254	€ 18.714	€ 105.968	€ 112.168
GRANULOKINE	€ 468.412	€ 227.849	€ 696.261	€ 774.129
ZARZIO			€ 97.360	€ 163.465
TEVAGRASTIM			€ 33.580	€ 62.351
NIVESTIM			€ 391	€ 0
Totale			€ 8.726.090	€ 4.226.757

* include il risparmio previsto dalla riduzione dei prezzi

**prezzo fiala filgrastim biosimilare : € 11,35(IVA escl.)

Tale modello di budget impact si ritiene necessario in quanto la prescrizione dei farmaci contenenti Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie ha un notevole impatto sulla spesa farmaceutica.

Quindi, al fine di una corretta allocazione delle risorse e di perseguire un obiettivo di risparmio che garantisca le terapie innovative salvaguardando la sostenibilità del sistema, si raccomanda, a tutti gli specialisti deputati alla cura delle patologie inerenti, la prescrizione del farmaco che presenti il miglior rapporto costo efficacia nell'ottica del raggiungimento dei risparmi ottenibili dal modello di budget impact di cui sopra.

Bibliografia:

- 1) 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
M.S. Apro, J. Bohlius, D.A. Cameron, Lissandra Dal Lago, J. Peter Donnelly, N. Kearney, G.H. Lyman, R. Pettengell, V.C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, Damien C. Weber, C. Zielinski.
European Journal of Cancer 47 (2011) 8–32
- 2) A systematic review of available clinical evidence – filgrastim compared with lenograstim
H. Sourgens and F. Lefrère
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 49 – No. 8/2011 (510-518)
- 3) A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer.
Onkologie 2010;33(10):504
- 4) Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia.
Matti Apro, Paul Cornes and Ivo Abraham
Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2012 Jun;18(2):171