

STDG/SMC/MM

STDG P 124212



Roma, 07.12.16

Dr. Lorella Lombardozi
Direzione regionale Salute e Integrazione
Sociosanitaria Regione Lazio
Via Rosa Raimondi Garibaldi 7
00145 Roma
Lorella.lombardozi@regione.lazio.legalmail.it

Oggetto: Richiesta di valutazione in ordine ad equivalenza terapeutica ex art.15, comma 11 ter, D.L. 6 luglio 2012 n.95 convertito con modificazioni dalla Legge n. 135/2012

Con la presente, si riscontra la nota n.524550GR11/02 del 23/9/2014 inviata a codesta Agenzia dalla Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria Regione Lazio relativamente all'oggetto, nell'ambito della procedura di gara per la fornitura di medicinali in fabbisogno ai centri afferenti Regione Lazio.

L'argomento in parola è stato oggetto di approfondimento nel corso dei lavori della Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica per la valutazione dei farmaci (CTS), riunitasi nei giorni 10-12 ottobre 2016.

Si specifica che in data 6 marzo 2014, con delibera n.204/2014, l'AIFA ha pubblicato le linee guida che definiscono l'ambito di applicazione della norma, esplicitando che la valutazione dell'equivalenza terapeutica si rende necessaria esclusivamente quando il confronto abbia ad oggetto medicinali a base di principi attivi diversi e delineano la procedura di rilascio del parere in merito all'equivalenza stessa proponendo un *form* di richiesta di valutazione.

La valutazione, pertanto, ha tenuto conto del fatto che le richieste presentate sono state formulate e documentate in conformità alle succitate Linee guida, fornendo le informazioni più rilevanti ai fini del giudizio di equivalenza.

La valutazione dei principi attivi da porre in equivalenza è stata condotta tenendo in considerazione i seguenti elementi:

- medesima categoria ATC di IV livello;
- l'identico meccanismo di azione;
- sovrapponibilità dell'indicazione terapeutica oggetto di parere di equivalenza;
- medesime forme farmaceutiche;
- medesimo schema posologico;
- sovrapponibilità dei profili di efficacia e di tollerabilità attraverso le evidenze cliniche pubblicate;
- raccomandazioni di sovrapponibilità delle Linee Guida nazionali ed internazionali di riferimento.

La Commissione, si è espressa per la richiesta di valutazione in ordine all'equivalenza terapeutica di farmaci a base di principi attivi appartenenti alla classe ATC L03AA - lenograstim e filgrastim (originator e biosimilare), fattori di stimolazione delle colonie, nell'indicazione terapeutica "Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con eccezione della LMC e delle sindromi mielodisplastiche)", come riportato di seguito.

ANALISI DEI FARMACI AUTORIZZATI E DELLE RISPETTIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In Italia sono, attualmente, commercializzate 9 specialità medicinali appartenenti alla classe dei fattori di crescita mieloidi L03AA (G-CSF) (Tabella 1). In particolare, esistono 4 diverse formulazioni dei G-CSF: 1) il filgrastim, di cui esistono 4 biosimilari e 1 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.

In generale, dall'analisi delle indicazioni autorizzate riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle specialità considerate, emerge che le 5 indicazioni del filgrastim originator sono perfettamente sovrapponibili a quelle dei filgrastim biosimilari.

Viene riportato di seguito il dettaglio dell'analisi comparativa dei G-CSF per ogni indicazione autorizzata.

a) Profilassi della neutropenia febbrile (NF) da chemioterapia

Limitando il confronto alla popolazione di pazienti adulti e anziani nell'indicazione alla profilassi della neutropenia febbrile da chemioterapia, si osserva che l'indicazione di filgrastim è del tutto sovrapponibile a quelle del lenograstim, pegfilgrastim e lipegfilgrastim.

Nel complesso della popolazione pediatrica, il filgrastim è il fattore di crescita indicato per la profilassi della neutropenia febbrile da chemioterapia; il lenograstim non prevede esplicitamente l'uso per questa specifica indicazione nei bambini fino a due anni d'età. Pegfilgrastim e lipegfilgrastim non prevedono l'uso nei bambini in tutte le fasce d'età per questa specifica indicazione.

- b) Riduzione della durata di NF in terapia mieloablattiva seguita da trapianto del midollo osseo**
- c) Mobilizzazione delle cellule staminali periferiche**

Filgrastim e biosimilari hanno indicazioni interamente sovrapponibili; lenograstim è sovrapponibile a filgrastim per entrambe le indicazioni, ad esclusione dei pazienti fino a due anni d'età (per i quali non è indicato); pegfilgrastim e lipegfilgrastim non sono autorizzati per queste due indicazioni.

- d) Neutropenia congenita**
- e) Neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci anti - HIV**

Solo il filgrastim (originator e biosimilare) è autorizzato per il trattamento della neutropenia in questi sottogruppi specifici di pazienti. Non esistono differenze nelle indicazioni autorizzate tra originator e biosimilari.

DATI EPIDEMIOLOGICI RELATIVI ALLE CONDIZIONI PER LE QUALI IL G-CSF È INDICATO

a. Neutropenia febbrile da chemioterapia

L'incidenza dei tumori stimata in Italia nel 2014 è di circa 366.000 casi (AIRTUM). 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 [1]. Inoltre il rischio di mortalità associato a NF è stimato intorno al 5% per tumori solidi e arriva all'11% per tumori ematologici [2].

Le linee guida AIOM del 2014 sulla gestione della tossicità ematopoietica in oncologia [3] identificano (anche in accordo alle principali LG internazionali dell'ASCO e dell'ESMO) i sottogruppi di pazienti per i quali è raccomandato il trattamento profilattico (sia come profilassi primaria che secondaria) con G-CSF per ridurre il rischio di NF. I diversi sottogruppi di pazienti, per i quali è raccomandata la profilassi, sono identificati sulla base dell'incidenza attesa di NF a seguito delle chemioterapie somministrate ai pazienti, tenendo conto dell'età e delle comorbidità.

Si riprendono di seguito le raccomandazioni dell'AIOM.

Profilassi primaria:

- il G-CSF è raccomandato in profilassi primaria in pazienti che ricevono chemioterapia ad alto rischio di NF (>20%);
- 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 paziente e malattia dipendenti (età, comorbidità, ecc.). Questi vanno riconsiderati ad ogni ciclo di trattamento;
- la profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore al 10% non è raccomandata.

Profilassi secondaria:

Il G-CSF si deve utilizzare in profilassi secondaria nei pazienti con un precedente episodio di neutropenia febbrile, nei casi in cui non sia raccomandata una riduzione di dose.

Uso terapeutico del G-CSF:

L'uso terapeutico di G-CSF non è raccomandato nelle seguenti condizioni:

- in pazienti con neutropenia non febbrile;
- in associazione ad antibioticoteraapia.

Esiste una debole evidenza per l'uso di G-CSF nel ridurre la durata della neutropenia febbrile. In ogni caso, l'appropriatezza del trattamento con G-CSF per quest'ultima indicazione va valutata sul singolo paziente.

b. Mobilizzazione delle cellule periferiche per trapianto di midollo

Secondo i dati GITMO in Italia [4] nel 2014 sono avvenuti circa 4.900 trapianti di cellule staminali emopoietiche (autologo o allogenico). Nel 55% dei casi di trapianto allogenico la fonte di cellule staminali proveniva da sangue periferico (PBSC).

c. Neutropenia congenita

Si tratta di una malattia rara ed è considerata una grave immunodeficienza, caratterizzata da livelli bassi di granulociti (< 200/mm³), in assenza di un concomitante deficit dei linfociti. La prevalenza nella popolazione generale è stimata in 1-1,7:333.300. L'incidenza annuale è circa 1:250.000 nati [5].

d. Neutropenia da HIV o da farmaci anti-HIV

Nel Lazio si stimano circa 600 nuovi casi di HIV nel 2014 (incidenza: 10,3 per 100.000 residenti)[6]. In Italia sono state stimate 123.000 (*range* 115.000-145.000) persone che vivono con l'infezione da HIV, con una prevalenza pari a 0,28 (*range* 0,24-0,32) per 100 persone residenti con età maggiore di 15 anni.

ANALISI DELLA LETTERATURA E DELLE PRINCIPALI LINEE GUIDA PUBBLICATE

Nella richiesta della Regione Lazio viene allegata un'analisi della letteratura condotta sulle principali banche dati bibliografiche (Pubmed, EMBASE e Cochrane Library) sono state selezionate 49 referenze in cui vi è un confronto tra i G-CSF usati nelle diverse indicazioni [7]. Gli studi clinici in cui viene effettuato un confronto testa a testa tra differenti specialità di G-CSF confermano la sostanziale sovrapponibilità per quanto riguarda il profilo beneficio/rischio delle varie specialità [8, 13], ribadita dalle revisioni sistematiche e dalle metanalisi disponibili in letteratura [14, 16].

Filgrastim, lenograstim e pegfilgrastim sono usati da anni per la prevenzione ed il trattamento della neutropenia febbrile in pazienti con tumori solidi in trattamento chemioterapico; la loro efficacia è stata ben dimostrata in numerosi trial clinici randomizzati. Lipegfilgrastim è un nuovo 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.

Studi finalizzati alla determinazione dell'equivalenza tra filgrastim originator e biosimilare, hanno valutato come equivalenti i trattamenti che dimostravano differenze nella durata della neutropenia febbrile di grado severo non superiori ad un giorno di differenza assoluta [17, 18].

Da una valutazione su lipegfilgrastim risulta uno studio in cui il principio attivo si è dimostrato non-inferiore rispetto a pegfilgrastim nell'endpoint di durata della neutropenia severa in uno studio randomizzato [19]. In tale studio, il margine prescelto per la dimostrazione della non inferiorità per l'endpoint primario era pari a 0,25 giorni. Il confronto di equivalenza tra lipegfilgrastim e pegfilgrastim, condotto sulla base dei risultati clinici pubblicati nello studio, è presentato nella Figura 1.

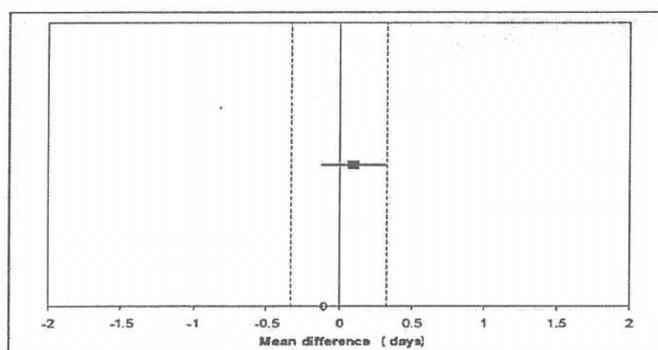


Figura 1. Test di equivalenza di lipegfilgrastim vs pegfilgrastim nella prevenzione e riduzione della durata della neutropenia severa in pazienti affetti da neoplasia solida in trattamento con chemioterapici citotossici. L'endpoint è la durata della neutropenia febbrile di grado severo. I margini di equivalenza sono rappresentati dall'area compresa tra le due linee verticali tratteggiate, che riflettono i margini di equivalenza collocati sul valore di $\pm 0,33$ giorni. Simboli: (■) = valore di mean difference (MD). Il segmento orizzontale corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% (IC 90%) e ai rispettivi limiti inferiore e superiore. L'analisi presuppone un valore di $\alpha = 5\%$.

Con riferimento all'endpoint della durata della neutropenia febbrile, l'analisi riportata nella Figura 1 ha impiegato come margine per l'equivalenza un valore pari a 0,33 giorni. Tale valore, pur essendo superiore rispetto al margine scelto dagli investigatori dello studio originale (0,25 giorni), è tuttavia al di sotto del margine (1 giorno) impiegato in precedenti studi finalizzati al confronto di efficacia tra biosimilare e corrispettivo originator. I margini piuttosto eterogenei nei precedenti studi clinici di prevenzione delle infezioni tramite somministrazione dei fattori di crescita granulocitari, ai fini dell'analisi si è ritenuto opportuno adottare un valore intermedio (0,33 giorni) rispetto ai citati estremi (da 0,25 giorni a 1 giorno), ma pur tuttavia collocato nella fascia più bassa di tali valori.

ANALISI DELLE PRINCIPALI LINEE GUIDA (LG) PUBBLICATE

A partire dalle ultime raccomandazioni *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) pubblicate online lo scorso luglio 2015 [20], è stata condotta una ricerca bibliografica su Pubmed ristretta a

“Government Publications”, “Guideline”, “Technical Report” pubblicati negli ultimi anni (dal 2012) relativi ai G-CSF. Sono state selezionate e considerate quattro Linee Guida che includono raccomandazioni sull’uso dei G-CSF in *setting* diversi [20-23].

- G-CSF in oncologia [20]: Quesito clinico: I vari G-CSF si differenziano in termini di efficacia?

Raccomandazione: pegfilgrastim, filgrastim, TBO-filgrastim e filgrastim-biosimilare possono essere utilizzati per la prevenzione della neutropenia febbrile correlata al trattamento. La scelta dell’agente dipende da convenienza, costo e situazione clinica.

- G-CSF per mobilizzazione cellule staminali [21, 22]:

Il GM-CSF ha dimostrato di essere inferiore a G-CSF in termini di numero di cellule staminali raccolte e in esiti post-trapianto di recupero ematopoietico, supporto trasfusionale e antibiotico, episodi febbrili, e ospedalizzazioni. I dati sull'uso di pegfilgrastim per la mobilizzazione sono ancora limitati. Filgrastim e lenograstim sono i G-CSF di scelta per mobilizzare le cellule progenitrici emopoietiche tanto nel donatore sano quanto nel paziente.

- G-CSF per neutropenia (congenita e acquisita) in pediatria [23]:

Sono disponibili tre prodotti a base di G-CSF nel nostro Paese: lenograstim (glicosilato), filgrastim (non glicosilato), e pegfilgrastim. È stata riportata una superiorità della forma non glicosilata rispetto alla glicosilata nell’aumentare la conta dei neutrofili (ANC). Tuttavia, gli esperti concordano sulla non superiorità di lenograstim vs. filgrastim poiché il numero di infezioni era simile nei pazienti trattati con le due preparazioni. L'uso di pegfilgrastim nella neutropenia è stato raramente riportato in età pediatrica.

Le raccomandazioni riportate nelle quattro LG selezionate sono pubblicate su riviste internazionali *peer-reviewed* e in due LG è riportato il metodo utilizzato per la ricerca delle evidenze in letteratura. Tuttavia, in tre LG il metodo di lavoro adottato per l'approvazione dei documenti era costituito dalla convocazione di *expert panel*.

La qualità delle quattro LG incluse è stata valutata utilizzando la checklist AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) [24]. Sulla base dei punteggi ricevuti, solo la LG di Smith TJ et al. [20] è ritenuta fortemente raccomandata nella pratica clinica (Tabella 2).

VALUTAZIONE FINALE SULLA RICHIESTA

Congruità delle indicazioni terapeutiche per cui si richiede l'equivalenza con quelle autorizzate per i singoli principi attivi

Si evidenzia che l'indicazione terapeutica posta in equivalenza dalla Regione Lazio "*Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con eccezione della LMC e delle sindromi mielodisplastiche)*" risulta coincidente con quelle riportate nel punto 4.1 del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto delle specialità medicinali a base di filgrastim e lenograstim oggetto di valutazione ed è, pertanto, considerata congrua e sovrapponibile.

Congruità delle formulazioni farmaceutiche

Non si riscontrano criticità rispetto alle formulazioni farmaceutiche delle specialità medicinali a base di filgrastim e lenograstim oggetto di valutazione.

Eventuali restrizioni di impiego in specifici sottogruppi

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. Pegfilgrastim e lipegfilgrastim non prevedono l'uso nei bambini in tutte le fasce d'età per questa specifica indicazione.

Valutazioni comparative di efficacia e sicurezza in base alle principali evidenze di letteratura

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 neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con eccezione della LMC e delle sindromi mielodisplastiche)*" nella popolazione adulta e nei bambini di età superiore a due anni.

PARERE CONCLUSIVO IN ORDINE ALLA RICHIESTA

In conclusione, sulla base delle caratteristiche regolatorie dei diversi prodotti (indicazioni terapeutiche) e dei dati emergenti dalla letteratura oltre che delle maggiori Linee Guida si propone un parere **positivo** circa le richieste di equivalenza terapeutica proposte, secondo quanto previsto art.15, comma 11 ter DL 6Luglio 2012 e s.m.i..

Cordiali Saluti,

(Mario Melazzini)


...regolato...
...equivalente...
...esempio...

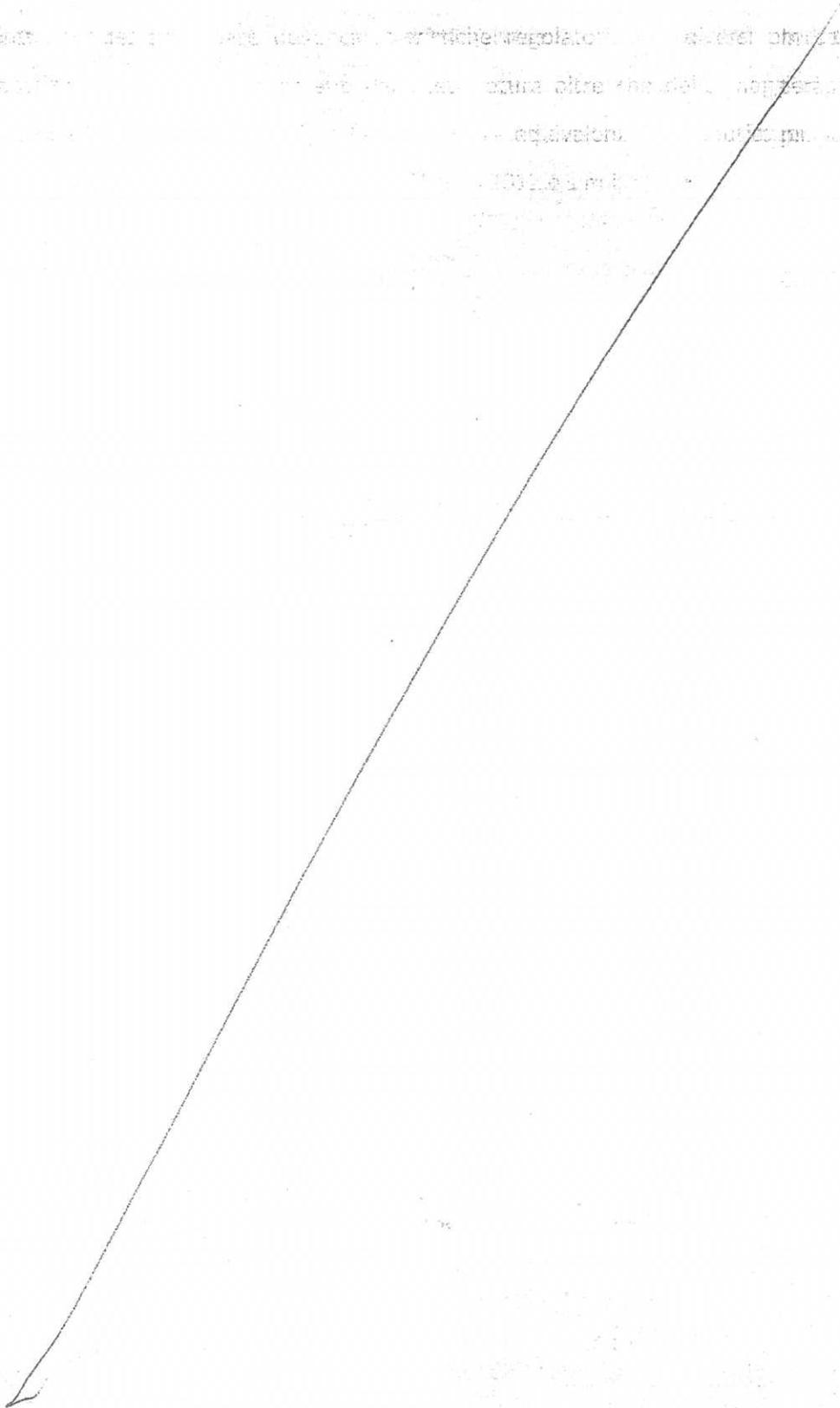


Tabella 1 - Farmaci commercializzati e rispettive indicazioni terapeutiche

Nome del medicinale	Accofil	Granulokine 30	Nivestim	Tevagrastim	Zarzio 30	Granocyte 34	Myelostim	Neulasta 6mg soluzione iniettabile	Lonqueq
Codice AIC	043615057	027772033	040158040	039481092	039125012	0286886044	02919011	035716036	042919023
Nome del titolare dell'AIC	Accord Healthcare	Amgen	Hospira	Teva	Sandoz	Italfarmaco	Italfarmaco e BB Farma		
ATC	L03AA02	L03AA02	L03AA02	L03AA02	L03AA02	L03AA10	L03AA10	L03AA13	L03AA14
Principio Attivo	filgrastim	filgrastim	filgrastim	filgrastim	filgrastim	lenograstim	lenograstim	pegfilgrastim	lipetilgrastim
Forma Farmaceutica	Soluzione iniettabile	Soluzione iniettabile	Soluzione iniettabile in siringa preimpilata	Soluzione iniettabile in siringa preimpilata	Soluzione iniettabile in siringa preimpilata	Soluzione iniettabile in siringa preimpilata	Siringa preimpilata con dispositivo di sicurezza	Siringa preimpilata con protezione ago	Siringa preimpilata
Confezione/numero di unità per confezione	1 siringa 30 MIU in 0,5 mL	1 fiascino 30 MIU in 1 mL	1 siringa preimpilata 30 MIU in 0,5 mL	1 siringa preimpilata 30 MIU in 0,5 mL	1 siringa preimpilata 30 MIU in 0,5 mL	1 siringa da 6mg	1 siringa da 6mg	1 siringa da 6mg	1 siringa da 6mg
Temperatura di Conservazione	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C	2°-8°C
Vie di Somministrazione	Sottocute o endovena	Sottocute o endovena	Sottocute o endovena	Sottocute o endovena	Sottocute o endovena	Sottocute	Sottocute	Sottocute	Sottocute
Indicazioni terapeutiche autorizzate	Accofil è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo e nei bambini trattati con chemioterapia grave considerata ad alto rischio di neutropenia prolungata. La sicurezza e l'efficacia di Accofil sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). Nei pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o assoluta di neutrofil (ANC) di $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e anamnesi di	Granulokine è indicato per ridurre la durata della neutropenia e dell'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo considerato a maggior rischio di neutropenia severa prolungata. La sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. Granulokine è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue	Granulokine è indicato per ridurre la durata della neutropenia e dell'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo considerato a maggior rischio di neutropenia severa prolungata. La sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. Granulokine è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue	Tevagrastim è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo considerato a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile. La mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) nei pazienti e nei donatori sani.	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). La riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile. La mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) nei pazienti e nei donatori sani.	Granocyte è indicato negli adulti, adolescenti e nei bambini con età superiore ai 2 anni per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablata, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT) e considerato ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata. La riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile. La mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) nei pazienti e nei donatori sani.	Myelostim è indicato negli adulti, adolescenti e nei bambini con età superiore ai 2 anni per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablata, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT) e considerato ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata. La riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile. La mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) nei pazienti e nei donatori sani.	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).	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

<p>Infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di Accofil è indicata per incrementare la conta di neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni. Accofil è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o uguale a $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per la gestione della neutropenia siano inadeguate.</p>	<p>Idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e la durata delle complicanze infettive. Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>	<p>periferico (PBPC). In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e la durata delle complicanze infettive. Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>	<p>periferico (PBPC). In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e la durata delle complicanze infettive. Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>	<p>di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. Tevagrastim è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Tevagrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione. Tevagrastim è indicato per il trattamento della neutropenia</p>	<p>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, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni. - 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 terapeutiche siano inadeguate.</p>	<p>anche nei donatori sani</p>	
--	---	--	--	--	--	--------------------------------	--

Tabella 2. Analisi delle indicazioni terapeutiche riportate negli RCP(1) dei G-CSF(2) commercializzati.

Indicazioni terapeutiche	Principio attivo (Nome commerciale)							
	Filgrastim (Granulokine)	Filgrastim (Nivestim)	Filgrastim (Ratiograstim)	Filgrastim (Tevagrastim)	Filgrastim (Zarzio)	Lenograstim (Myelostim/Granocyte)	Pegfilgrastim (Neulasta)	Lipegfilgrastim (Lonquex)
Indicato nel ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)	X	X	X	X	X	X ^a	X ^b	X ^b
Indicato nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata. La sicurezza e l'efficacia sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica	X	X	X	X	X	X ^a		
Indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC)	X	X	X	X	X	X ^a		
in pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) < 0,5 x 10 ⁹ /l e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive	X	X	X	X	X			
Indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di 1,0 x 10 ⁹ /l) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia	X	X	X	X	X			

Originator; Biosimilari; ^aEsclusi bambini 0-2 anni; ^b Solo per popolazione adulta (1) RCP = Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; (2) G-CSF = Fattori di crescita leucocitaria

Tabella 3. Principali Linee Guida sui G-CSF⁽¹⁾ ed esito della valutazione con metodo AGREE

Linee Guida (LG)	Approvazione delle LG	Metodo	Pubblicazioni selezionate	Reference	AGREE score	Giudizio complessivo
Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	2 independent committee	Raccomandazione basata su revisione sistematica RCT di fase III, revisioni sistematiche, meta-analisi e pratica clinica	66	Smith TJ et al. JCO 2015 33(28):3199-212.	77/92	Fortemente raccomandata
Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations	Expert panel	Revisione delle evidenze disponibili by consensus	Not reported	Giralt S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Mar;20(3):295-308.	49/92	Non raccomandata
Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Ematofresi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process	Expert panel	Revisione delle evidenze disponibili by consensus	Not reported	Pierelli L, et al. Transfusion. 2012 Apr;52(4):893-905.	53/92	Non raccomandata
Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)	Expert panel; AIEOP Board	Raccomandazione basata su revisione sistematica della letteratura	59	Fioredda F, et al. Am J Hematol. 2012 Feb;87(2):238-43.	64/92	Raccomandata (con riserva)

(1) G-CSF = Fattori di crescita leucocitaria

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 Náurois J, 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. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. AIOM. 2014.
4. Attività di trapianto cellule staminali emopoietiche. GITMO. Report attività 2014.
5. Orphanet. <http://www.orpha.net/>
6. Centro Operativo AIDS. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da hiv e dei casi di aids in italia al 31 dicembre 2013. *Notiziario dell'ISS Volume 27 - Numero 9 Supplemento 1 – 2014.*
7. Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biosimilari. Regione Lazio. Linee di indirizzo per l'uso appropriato dei fattori di crescita leucocitaria (G-CSF) nel Lazio <http://www.deplazio.net/it/documenti-corefa/212-linee-di-indirizzo-per-luso-appropriato-dei-fattori-di-crescita-leucocitaria-g-csf> Nov. 2015
8. Welte K, G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opinion Biol. Ther.* 2014 Apr 7
9. Sari N, Dalva K, Ilhan IE, Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors. *Pediatric Hematol Oncol.* 2013 Oct; 30(7):655-61. doi:10.3109/08880018.2013.828144
10. Uysal Sonmez O, Guclu E., Turker I et al Comparison of the effect of filgrastim vs lenograstim during febrile neutropenia attack in patients with solid tumors. *Eur. J. Cancer* 2013 Oct; 49:5296
11. Del Re M, Brunetti AE, Silvestris N, Danesi R. Caratteristiche farmacologiche e razionale d'impiego dei fattori di crescita mielopoietica. *Quaderni SIF anno VIII, n.32 - Dicembre 2012*
12. Sourgens H, Lefrère F. A systematic review of available clinical evidence - filgrastim compared with lenograstim. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011 Aug; 49 (8):510-8
13. Asku G, Coraocioglu F, Fayda M, Bsar EZ, Mutlu A, Ince Z. The comparison of the preventive effects of filgrastim and lenograstim in pediatric cancer patients treated with chemotherapy and radiotherapy. *22.2007:63:8.*
14. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3158-67
15. Lyman GH; Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis *Am J Med.* 2002 Apr 1; 112(5):406-11
16. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akerust RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11:404.
17. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer.* 2008 Nov 12;8:332. doi: 10.1186/1471-2407-8-332.
18. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, Ganea-Motan E, Lubenau H, Del Giglio A. XM02, the first biosimilar GCSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2009 Jun;4(6):736-40. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a52964.
19. 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 Aug 14;13(1):386.
20. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212.
21. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, Shaughnessy P, Snyder E, Bensinger W, Copelan E, Hosing C, Negrin R, Petersen FB, Rondelli D, Soiffer R, Leather H, Pazzalia A, Devine S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Mar;20(3):295-308.
22. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C, Olivieri A, Risso M, Salvaneschi L, Bosi A; Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2012 Apr;52(4):893-905.
23. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, Renga D, Menna G, Pusiol A, Barone A, Gambineri E, Palazzi G, Casazza G, Lanciotti M, Dufour C; Neutropenia

Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Am J Hematol. 2012 Feb;87(2):238-43.

24. AGREE Collaboration. Checklist per la valutazione della qualità di linee-guida per la pratica clinica. Area di Programma Governo Clinico, Agenzia Sanitaria Regionale Emilia-Romagna, Bologna, settembre 2001.