

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

PEGFILGRASTIM

Febbraio 2004
Revisione Settembre 2005

Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco

Pegfilgrastim

Indicazioni registrate

Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplatiche). Recentemente il pegfilgrastim è stato riclassificato in fascia A, nota 30 bis, PT/PHT al prezzo di 1000 Euro ex-factory con un prezzo di cessione alle strutture pubbliche di 690 Euro (sconto 31%).

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per l'indicazione sopra indicata, il trattamento di riferimento è il filgrastim e congeneri. Questi ultimi hanno anche altre indicazioni (neutropenia cronica grave; trapianto di midollo osseo; neutropenia HIV-correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante; mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico [pbpc] nei donatori sani), non autorizzate per il pegfilgrastim. Si ricordi, in proposito, che rimane valida la raccomandazione a suo tempo emanata dalla CRF (all'epoca dell'introduzione in PTR del filgrastim) e cioè che il trattamento della neutropenia da chemioterapia antitumorale è giustificato quando la conta dei neutrofili scenda al di sotto di 500/microlitro.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Una dose sottocutanea di 6 mg di pegfilgrastim per ciclo di chemioterapia è risultata terapeuticamente equivalente a dosi ripetute s.c. di 5 mcg/kg/die di filgrastim senza significative differenze nell'incidenza e nelle severità degli effetti avversi. Negli studi di Holmes et al. (2002) e di Green et al. (2003), in donne con cancro della mammella trattate con 4 cicli di docetaxel 75 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m², il pegfilgrastim ha determinato un effetto confrontabile con quello di circa 11 giorni di trattamento quotidiano con filgrastim. Tuttavia, ciò non suggerisce che un tale numero di somministrazioni ripetute di filgrastim sia quello più usuale in questo tipo di trattamento. Infatti, diversi studi clinici che utilizzavano dosi equivalenti di doxorubicina e taxolo in media usavano una quantità di filgrastim da 5 a 9 fiale. (Javier Pérez-Calvo Haematologica 2001; Citron ML 2003; Sandler AJClin Onc 1998).

Conseguenze del nuovo trattamento

In merito alla collocazione in terapia del pegfilgrastim, va rilevato che:

- Non v'è alcuna dimostrazione di vantaggi di efficacia e tollerabilità tra pegfilgrastim e filgrastim in termini di profondità e durata della neutropenia, frequenza della neutropenia febbrile, mediana del tempo di risoluzione della neutropenia e durata della neutropenia di grado 4.
- Non vi sono dati per il suo uso nei bambini o in adulti con peso < 45 kg.
- Vi è una minore flessibilità nella scelta della dose minima efficace.
- Non v'è beneficio clinico nel raggiungere e mantenere una conta di neutrofili >10.000 mm³, anzi potrebbe teoricamente essere vero l'opposto, in quanto un nuovo ciclo di chemioterapia non potrebbe essere avviato se la conta superasse i 10.000 neutrofili. A questo riguardo va ricordato che il pegfilgrastim vanta un effetto "autolimitante", in quanto una elevazione dei neutrofili inattiverebbe il pegfilgrastim stesso.

L'unico vantaggio riconoscibile è quello di una maggiore comodità di somministrazione del pegilato (dose unica), ma tale facilità potrebbe però aumentare il rischio di abuso del fattore di crescita, dato l'accertato frequente uso inappropriato di detti fattori documentato in letteratura (Bennett et al., 1999). Inoltre, a fronte di un potenziale vantaggio della forma pegilata in termini di compliance del paziente e di riduzione degli interventi medici per il monitoraggio della risposta ematologica, va considerato lo svantaggio della irreversibilità di questa somministrazione long-acting in caso di eventi avversi seri che richiedessero la sospensione del trattamento.

Conclusione

La CRF ribadisce, per la forma non pegilata di filgrastim e per i suoi congeneri, i criteri d'impiego da essa stabiliti negli anni Novanta (neutrofili ≤500/microlitro). Ricorda per il pegfilgrastim l'osservanza delle sole indicazioni registrate e il dettato della nota 30bis, secondo il quale nuove indicazioni che dovessero intervenire saranno oggetto di rinegoziazione del prezzo prima di estendere ad esse la rimborsabilità. Da ultimo, la CRF richiama le limitate circostanze in cui il pegfilgrastim può trovare un ruolo nel trattamento delle neutropenie profonde e prolungate e cioè nei casi in cui il trattamento chemioterapico determinerebbe una conta di neutrofili ≤500/microlitro per un periodo superiore ai 7 gg e quando il mantenimento della intensità della dose chemioterapica è importante per la sopravvivenza (tumori chemiosensibili quali infomi, carcinoma mammario e carcinoma del testicolo). Ovviamente ciò non suggerisce che la "copertura" con pegfilgrastim consigli di aumentare la posologia ottimale.

Si ritiene infine che il farmaco vada utilizzato solo in distribuzione diretta, con richiesta motivata personalizzata (precisando il tipo di neoplasia e il tipo di protocollo chemioterapico che è stato effettuato) anziché piano terapeutico, considerato che l'impiego riguarda una confezione per volta.

- Bennett CL, Weeks JA, Somerfield MR, Feinglass J, Smith TJ. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3676-81.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1431-9.

- Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ. *Ann Oncol* 2003 Jan;14(1):29-35
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1;20(3):727-31
- Perez-Calvo J, Fernandez-Hidalgo O, Subira ML, Martin-Algarra S, Salgado E, Brugarolas A. *Haematologica* 2001 Jan;86(1):100-1
- Sandler A, Fox S, Meyers T, Rougraff B. *Am J Clin Oncol* 1998 Jun;21(3):241-5.

Versione approvata nella seduta della CRF del 15 settembre 2005