



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE
E DELLO SPORT PER TUTTI**

**SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E
TECNOLOGICHE**

Servizio Politiche del Farmaco

AOO_081/26561 28 MAG. 2017
Protocollazione in uscita

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali delle AA.SS.LL.

Aziende Ospedaliere e I.R.C.C.S

(e per il loro tramite)

Responsabili Dipartimenti Farmaceutici

Responsabili Servizi Farmaceutici

Ospedalieri/Territoriali

Direttori dei Distretti Sociosanitari

**Ordini Provinciali dei Medici Chirurghi e
Odontoiatri**

Organizzazioni Sindacali dei MMG e PLS

Exprivia Healthcare IT S.r.l.

LORO SEDI

E, p.c.

Al Commissario Straordinario AReS Puglia

SEDE

Oggetto: Notifica DGR n. 699 del 09.05.2017 “ Misure urgenti per la razionalizzazione della spesa farmaceutica. Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva dei farmaci di cui alla categoria ATC L03AA – Fattori di stimolazione le Colonie – nel trattamento della Neutropenia da Chemioterapia.

La Giunta regionale con provvedimento n.699 del 09.05.2017, in corso di pubblicazione, che si invia in allegato con valore di notifica, valutato che dai dati relativi al monitoraggio sulla spesa farmaceutica territoriale, pubblicata dall’AIFA, inerenti il periodo Gen –Ott. 2016 si rileva uno scostamento rispetto al tetto di spesa stabilito (11,35%), pari al 2,02% del fondo sanitario regionale e che, da una analisi dei dati di spesa e consumo in DPC dei farmaci G-CSF, come più volte segnalato dall’Ufficio PHT dell’A.Re.S Puglia che ha gestito la DPC fino al 31.12.2016, si sono riscontrate elevate anomalie di scostamento rispetto alla media nazionale Osmed con particolare riferimento all’utilizzo dei farmaci Originator a maggior costo rispetto ai Biosimilari. Con lo stesso provvedimento, la Giunta Regionale ha approvato il documento “Allegato A”, predisposto dalla Commissione Tecnica Farmaceutica Regionale (CTRF) inerente :”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”.

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5403143 - Fax: 080 5409295

mail: p.leoci@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE
E DELLO SPORT PER TUTTI**

**SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E
TECNOLOGICHE**


Servizio Politiche del Farmaco


Una riduzione di 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 contestuale utilizzo del p.a. a minor costo "*Filgrastim Biosimilare*", consentirebbe per la Puglia un risparmio annuo stimato su scala regionale pari a circa € 5.865.751. (Tab.3 Allegato "A")

Infine, è stato disposto che le Aziende Sanitarie Locali, per il tramite degli uffici aziendali e distrettuali all'uopo dedicati, ivi compresi i servizi farmaceutici, effettuino bimestralmente una verifica sulla corretta applicazione della presente deliberazione, esaminando, mediante il sistema informativo regionale Edotto, i Piani Terapeutici redatti dai medici specialisti, valutandone il grado di appropriatezza, e segnalando eventuali comportamenti anomali al fine di valutare l'avvio dei procedimenti disciplinari ed amministrativi previsti dalle normative vigenti in materia.

Pertanto, gli operatori sanitari, ognuno per la parte di propria competenza, sono invitati a porre in essere tutte le azioni finalizzate al raggiungimento degli obiettivi di cui alla precitata DGR n. 699/2017.


Il Responsabile AP
(dott. Pietro Leoci)


Il Dirigente del Servizio
(dott. Paolo Stella)


Il Dirigente di Sezione
(ing. Vito Bavaro)

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco

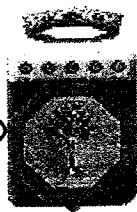
Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5403143 - Fax: 080 5409295

mail: p.leoci@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

PROT. AOO_081/ 2604 del 23 MAG. 2017

Responsabile procedimento

FOC FARMACO
STELLA



Provvedimento adottato in aggiunta agli argomenti iscritti all'o.d.g.; ai sensi dell'art.3, ultimo comma, del Regolamento interno.

REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

N. **699** del 09/05/2017 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: SIS/DEL/2017/00017

OGGETTO: Misure urgenti per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci di cui alla categoria ATC L03AA - Fattori di Stimolazione le Colonie - nel trattamento della Neutropenia da Chemioterapia.

L'anno 2017 addì 09 del mese di Maggio, in Bari, nella Sala riunioni dell'Assessorato Trasporti e Lavori Pubblici, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:

V. Presidente Antonio Nunziante
Assessore Anna Maria Curcuruto
Assessore Giovanni Giannini
Assessore Sebastiano Leo
Assessore Salvatore Negro
Assessore Domenico Santorsola

Sono assenti:

Presidente Michele Emiliano
Assessore Loredana Capone
Assessore Leonardo di Gioia
Assessore Raffaele Piemontese

Assiste alla seduta il Segretario Generale: Dott.a Carmela Moretti

TRAMANDO

Assente

Il Presidente, sulla base dell'istruttoria espletata dalla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche – Servizio Politiche del Farmaco, così come confermata dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti, riferisce quanto segue *il Vice Presidente*:

MD

Premesso che:

- a seguito delle azioni di riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale intraprese prima con il Piano di Rientro 2010-2012 prima e successivamente con il cosiddetto "Piano Operativo 2013/2015", la Regione ha provveduto a definire una proposta di Piano Operativo per il triennio 2016/2018, nella quale sono previste specifiche azioni per il contenimento della spesa farmaceutica regionale e per ricondurre la stessa nei tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- gli ultimi dati relativi al monitoraggio sulla spesa farmaceutica territoriale, pubblicati dall'AIFA ed inerenti il periodo Gen.-Ott. 2016, evidenziano un elevato scostamento rispetto al tetto di spesa stabilito (11,35%), pari al 2,02% del fondo sanitario regionale, sulla base del quale la Puglia è collocata al secondo posto tra le Regioni meno virtuose per mancato rispetto di tale vincolo;
- il Servizio Politiche del Farmaco regionale, incardinato nella Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, ha avviato un percorso di analisi e monitoraggio dei dati di spesa e consumo dei medicinali, in modo da individuare le categorie terapeutiche a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica regionale, tra cui risultano ricompresi anche i sono di certo ricompresi i farmaci di classe A-PHT;
- nell'ambito della gestione globale e centralizzata della Distribuzione per conto regionale dei farmaci PHT, effettuata dall'Ares Puglia fino al 31/12/2016 e successivamente delegata alla ASL BA dal 01/01/2017 con D.G.R. 1109/2016 e 2194/2016, l'Ufficio PHT dell'Agenzia regionale Sanitaria ha più volte segnalato al Dipartimento per le politiche della Salute regionale anomalie rilevate sul consumo di determinati medicinali PHT, tra cui i farmaci di cui all' ATC L03AA – Fattori di Stimolazione le Colonie (G-CSF).
- Con D.G.R. n. 984/2016 e n. 1706/2016 è stata rispettivamente istituita e nominata la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), a cui la Giunta Regionale ha delegato una serie di compiti quali l' *"...elaborazione di linee guida a valenza regionale, per la fissazione di criteri di appropriatezza clinica nella definizione di interventi curativi per patologie particolari ..."*.
- 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.

MD

Valutato che:

- L'analisi dei dati effettuata dal Servizio Politiche del Farmaco su spesa e consumo in DPC dei farmaci G-CSF, a conferma di quanto già segnalato dall'A.Re.S. Puglia, ha evidenziato elevati ed anomali valori di scostamento rispetto media nazionale Osmed, per ciò che riguarda l'utilizzo di farmaci Originator a maggior costo rispetto a farmaci Biosimilari, che si traduce in un incremento della spesa farmaceutica regionale.
- Sulla base di quanto sopra e tenuto conto delle evidenze scientifiche e delle principali linee guida sul corretto utilizzo dei farmaci G-CSF di cui all'ATC L03AA, la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) ha provveduto ad elaborare il documento di indirizzo di cui all'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 delle leucemia mieloidi e delle sindromi mielodisplastiche)", finalizzato ad incrementare l'appropriatezza delle prescrizioni relative a tali medicinali e di conseguenza a razionalizzare la spesa farmaceutica regionale.

Rilevato altresì che:

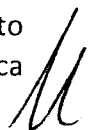
- la legge di stabilità per l'anno 2017 prevede modifiche al sistema di *governance* della spesa farmaceutica; in particolare l'incidenza totale sulla spesa farmaceutica sul fondo sanitario resta ferma al 14,85%, ma cambiano le percentuali sui tetti: il tetto della farmaceutica territoriale, ora "tetto della farmaceutica convenzionata" viene determinato al 7,96% mentre il tetto della farmaceutica ospedaliera, ora "tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti", nel quale rientra anche la distribuzione diretta e la distribuzione per conto, è fissato al 6,89%;
- è fatto obbligo alle Regioni di assicurare i tetti di spesa sulla assistenza farmaceutica;

Ritenuto pertanto:

- di fondamentale importanza adottare misure urgenti volte ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci di cui all'ATC L03AA – Fattori Stimolanti delle Colonie (G-CSF), al fine di incentivare l'uso di medicinali con maggior rapporto costo/efficacia ed a minor impatto sulla spesa farmaceutica regionale.

Alla luce di tutto quanto su esposto, si propone alla valutazione della Giunta regionale:

- di prendere atto che l'analisi dei dati effettuata dal Servizio Politiche del Farmaco su spesa e consumo in DPC dei farmaci G-CSF, a conferma di quanto segnalato dall'A.Re.S. Puglia, evidenzia elevati ed anomali valori di scostamento rispetto media nazionale Osmed con particolare riferimento all'utilizzo di farmaci Originator a maggior costo rispetto ai farmaci Biosimilari, che si traduce in un incremento della spesa farmaceutica regionale;
- di approvare il documento di cui all'Allegato "A" predisposto dalla CTRF, "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 delle leucemia mieloidi e delle sindromi mielodisplastiche)", quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

- di disporre, in linea con le indicazioni della CTRE, che la durata del piano terapeutico relativo ai farmaci (G-CSF) – ATC L03AA, 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.
- di disporre che le Aziende Sanitarie Locali, per il tramite degli uffici aziendali e distrettuali all'uopo dedicati, ivi compresi i servizi farmaceutici, effettuino bimestralmente una verifica sulla corretta applicazione della presente deliberazione, esaminando, mediante il sistema informativo regionale Edotto, i Piani Terapeutici redatti dai medici specialisti, valutandone il grado di appropriatezza, e segnalando eventuali comportamenti anomali al fine di valutare l'avvio dei procedimenti disciplinari ed amministrativi previsti dalle normative vigenti in materia;
- di stabilire, in conformità con il rispetto dei tetti di spesa dell'assistenza farmaceutica e degli obiettivi già assegnati ai Direttori Generali con la DGR n. 2198/2016 che, relativamente ai farmaci G-CSF di cui all'ATC L03AA, si raggiunga un'incidenza pari ad almeno l'85 % dei farmaci biosimilari sul consumo totale (farmaci biosimilari e farmaci originatori) della categoria farmaceutica dei Fattori Stimolanti le Colonie.
- di dare atto che, tale azione, volta ad implementare l'appropriatezza prescrittiva ed incentivare i medici specialisti prescrittori ad effettuare scelte terapeutiche con miglior rapporto costo efficacia, concorre al raggiungimento della riduzione della spesa farmaceutica regionale che rappresenta obiettivo di mandato per i Direttori Generali.

“COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.Lgs. n. 118/2011 e DELLA L.R. 28/01 E S.M.E.I.”

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia in entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. k) della Legge regionale n.7/1997.

Vice

Il Presidente sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- *Vice relatore*
udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente proponente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento;

Ura
Al *108*

- a voti unanimi espressi nei termini di legge:

DELIBERA

1. di **approvare** quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
2. di **prendere atto** che l'analisi dei dati effettuata dal Servizio Politiche del Farmaco su spesa e consumo in DPC dei farmaci G-CSF, a conferma di quanto segnalato dall'A.Re.S. Puglia, evidenzia elevati ed anomali valori di scostamento rispetto media nazionale Osmed con particolare riferimento all'utilizzo di farmaci Originator a maggior costo rispetto ai farmaci Biosimilari, che si traduce in un incremento della spesa farmaceutica regionale;
3. di **approvare** il documento di cui all'Allegato "A" predisposto dalla CTRF, "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 Febrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione delle leucemia mieloidi e delle sindromi mielodisplastiche)", quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.
4. di **disporre**, in linea con le indicazioni della CTRF, che la durata del piano terapeutico relativo ai farmaci (G-CSF) – ATC L03AA, 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.
5. di **disporre** che le Aziende Sanitarie Locali, per il tramite degli uffici aziendali e distrettuali all'uopo dedicati, ivi compresi i servizi farmaceutici, effettuino bimestralmente una verifica sulla corretta applicazione della presente deliberazione, esaminando, mediante il sistema informativo regionale Edotto, i Piani Terapeutici redatti dai medici specialisti, valutandone il grado di appropriatezza, e segnalando eventuali comportamenti anomali al fine di valutare l'avvio dei procedimenti disciplinari ed amministrativi previsti dalle normative vigenti in materia;
6. di **stabilire**, in conformità con il rispetto dei tetti di spesa dell'assistenza farmaceutica e degli obiettivi gestionali già assegnati ai Direttori Generali con la DGR n. 2198/2016 che, relativamente ai farmaci G-CSF di cui all'ATC L03AA, si raggiunga un'incidenza pari ad almeno l'85 % dei farmaci biosimilari sul consumo totale (farmaci biosimilari e farmaci originatori) della categoria farmaceutica dei Fattori Stimolanti le Colonie.
7. di **dare atto** che, tale azione, volta ad implementare l'appropriatezza prescrittiva ed incentivare i medici specialisti prescrittori ad effettuare scelte terapeutiche con miglior rapporto costo efficacia, concorre al raggiungimento della riduzione della spesa farmaceutica regionale che rappresenta obiettivo di mandato per i Direttori Generali.

8. di **autorizzare** la competente Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche a fornire eventuali ulteriori indicazioni operative per l'attuazione delle suddette disposizioni mediante proprie note circolari e ad aggiornare eventualmente con propri atti le suddette linee guida sulla base di ulteriori indicazioni della Commissione Regionale Farmaci di cui alla DGR n. 984/2016;
9. di disporre la pubblicazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

Il Segretario della Giunta

Carmela Moretti
 Dott.ssa CARMELA MORETTI

Il Presidente

Antonio Nunziante
 dott. Antonio NUNZIANTE

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato, è stato espletato nel rispetto della normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Responsabile A.P. Controllo della spesa farmaceutica e coordinamento appropriatezza prescrittiva (Pietro Leoci) *Pietro Leoci*

Il Dirigente del Servizio Politiche del Farmaco (Paolo Stella) *Paolo Stella*

Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche (Vito Bavaro) *Vito Bavaro*

Il Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti (Giancarlo Ruscitti) *Giancarlo Ruscitti*

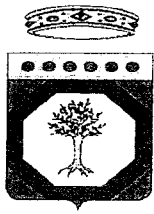
Il Presidente della Giunta regionale (Michele Emiliano) *Michele Emiliano*

Il Presente provvedimento è esecutivo

Il Segretario della Giunta

Carmela Moretti
 CARMELA MORETTI

M



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL
BENESSERE SOCIALE E DELLO SPORT PER TUTTI**

SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE

La presente deliberazione si compone di un allegato di n. 9 pagine compresa la presente.

Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche
(Vito Bavaro)



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 pluritrattata). 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

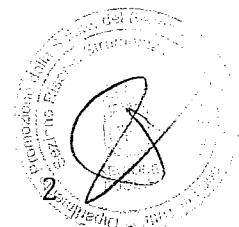
In Italia sono, attualmente, commercializzate 9 specialità medicinali appartenenti alla classe dei fattori di crescita mieloidi LO3AA (G-CSF). In particolare, esistono 4 diverse formulazioni dei G-CSF: 1) il filgrastim, di cui esistono biosimilari ed originator; 2) il lenograstim, che è la forma glicosilata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

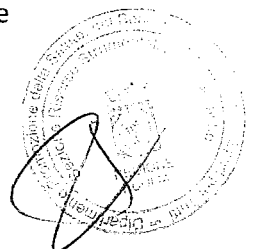
La stessa AIFA, con nota prot. n. STDG P 124214 del 07/12/2016, ha trasmesso il parere favorevole espresso dalla CTS in merito alle richieste di equivalenza terapeutica effettuate dall'Agenzia Regionale Sanitaria della Puglia, rilevando che:

- 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





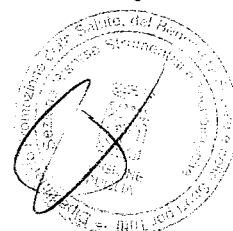
biosimiliari) nella profilassi della NF dal giugno 2015 al giugno 2016. E' stato osservato un aumento significativo dell'uso del filgrastim biosimilare (dal 34.4% al 49.8%; $p < 0.0001$). L'impatto economico di questo comportamento prescrittivo è stato stimato essere in grado di consentire un risparmio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

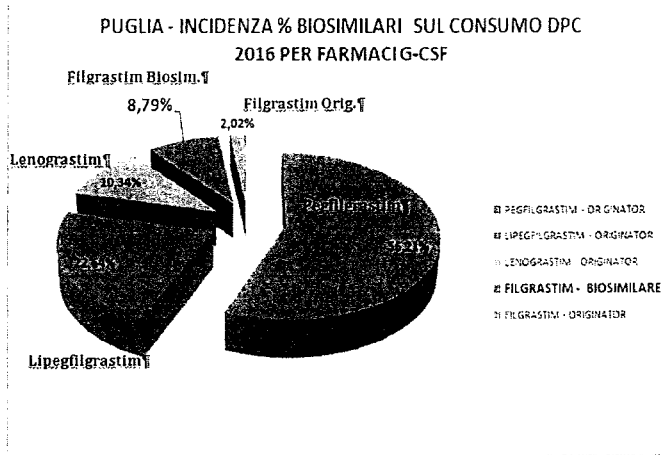
L'analisi di tali dati, ha consentito di effettuare anche delle valutazioni sul costo per terapia dei vari farmaci G-CSF (Tab.1 a,b), evidenziando chiaramente la maggiore economicità, rispetto ai farmaci Originator, derivante dalla scelta terapeutica del Filgrastim Biosimilare che, tuttavia, allo stato 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, Lipegfilgrastim 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 Lipegfilgrastim = 9 fl di filgrastim = 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%		€ 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
LIPEGFILGRASTIM ORIGINATOR	46.040,00	22,64%		€ 1.433.377,74	17,36%	€ 622,67	+ 319,30% RISPETTO AL FILGRASTIM BIOSIM
PEGFILGRASTIM ORIGINATOR	114.280,00	56,21%	11,8%	€ 3.764.934,60	45,61%	€ 658,90	+ 343,70% RISPETTO AL FILGRASTIM BIOSIM
Tot. G-CSF	203.319,90			€ 8.255.134,36			





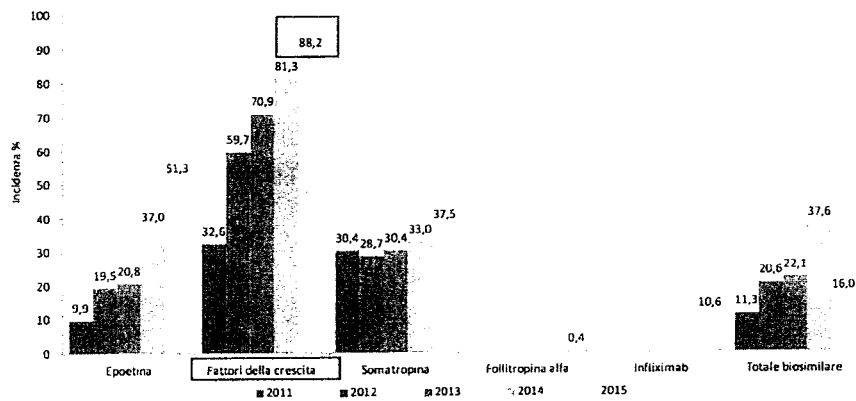
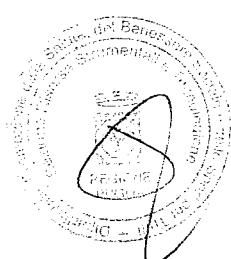
Tab. 1. (a)



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 controtendenza 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.

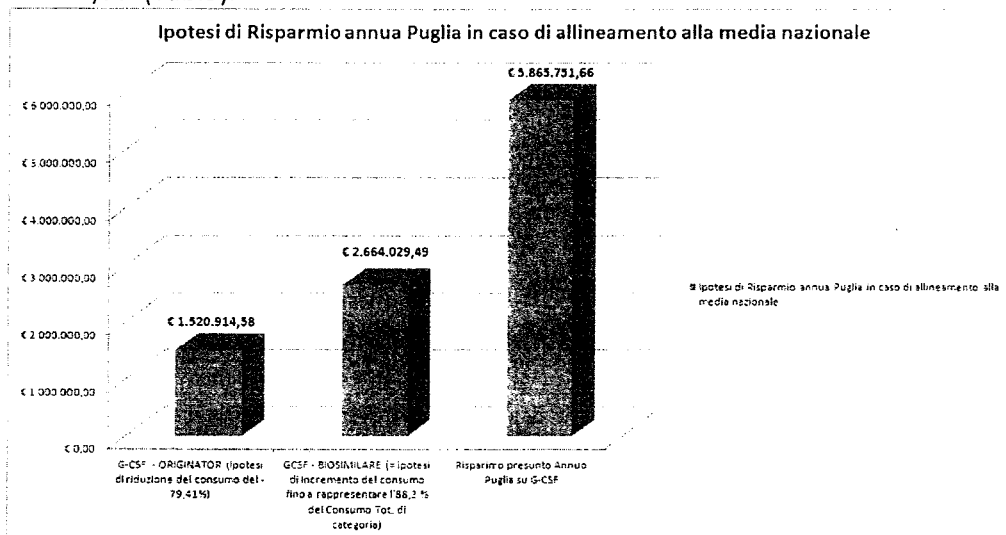
Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sui consumi dei farmaci biosimilari e del farmaco originator: anno 2015



Tab.2

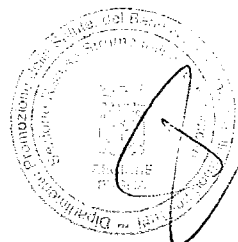
Nell'ipotesi di riduzione del consumo di G-CSF Originator (Pegfilgrastim, Lippegfilgrastim, Lenograstim e Filgrastim orig.) nell'indicazione terapeutica della Neutropenia da chemioterapia tale da allineare lo stesso alla media Nazionale (-79,41 %) e di utilizzo, al posto di tali farmaci, del p.a. a minor 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





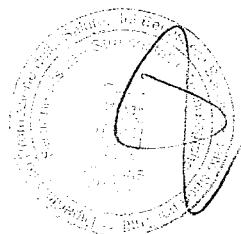
secondaria della NF non può essere considerato come continuità terapeutica di uno precedente, pertanto i pazienti avviati ad un nuovo ciclo di trattamento sono da considerarsi *naive* e, fatti salvi i limitati casi per i quali riservare l'utilizzo di farmaci *long acting* ed eventuali ragioni di natura 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

