

**OPZIONI D'USO DEL FATTORE DI CRESCITA GRANULOCITARIO BIOSIMILARE
NELLA PROFILASSI DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE DA CHEMIOTERAPIA
E NELLA MOBILIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI E NEL POST-TRAPIANTO (PERCORSO DI AREA ONCOLOGICA)**

A cura del Gruppo di lavoro sui biosimilari ASL-AAOO:

A.O. Busto Arsizio: *M. Bregni, C.M. Castelletti, G. Crovetti, G. Mainardi*
A.O. Gallarate: *C. Butti, F. Ciambelli, G. Monina, G. Ruffato*
A.O. Varese: *R. Cavi, C. Chini, A. Malesci, P. Maroni, M. Merli, F. Passamonti, G. Pinotti*
ASL Varese *T. Bellia, O. Leoni, M. Papagni, M. Punginelli*
Medicina del Territorio: *M. Cambielli*

NEUTROPENIA FEBBRILE

La neutropenia febbrile (FN) è definita come temperatura ascellare >38°C per la durata >di un'ora in pazienti che hanno una conta assoluta di neutrofili <0,5 x 10⁹/L. (Annals Oncology ESMO)

L'incidenza di neutropenia febbrile durante il trattamento chemioterapico standard per molte neoplasie è bassa a parte il trattamento chemioterapico delle leucemie acute dove è sempre presente e ricercato come effetto terapeutico. Le complicanze infettive durante il trattamento chemioterapico con neutropenia di grado 4 è circa 16% e la mortalità da neutropenia febbrile varia tra 0-7%. Ci sono tuttavia dei fattori di rischio di neutropenia febbrile correlati al tipo di trattamento alle caratteristiche del paziente e della patologia neoplastica sottostante.

Tabella 1 – Fattori di rischio di neutropenia febbrile

TRATTAMENTO CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • regime chemioterapico • mantenimento di intensità di dose (RDI) • pregressi trattamenti chemioterapici • concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo (>20%) • neutropenia complicata nel ciclo precedente (NF prolungata, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione fungina) • ritardo della CT • pregressa riduzione di dose
PAZIENTE CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • età >65 anni • sesso femminile • basso performance Status (ECOG ≥2) • scarso livello nutrizionale • immunodepresso (HIV) • neutropenia o linfocitopenia pre-esistente • ferite aperte e/o • infezioni tissutali attive • comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, epatopatia, diabete, anemia)
PATOLOGIA CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • tipo di tumore (ematologico vs tumori solidi) • metastasi al midollo osseo • malattia avanzata/refrattaria • livelli elevati di LDH (linfoma)

Profilassi primaria della FN:

l'uso profilattico sistematico dei fattori di crescita granulocitari non è indicato, l'indicazione per la profilassi primaria è riservata per cicli chemioterapici in cui il rischio di neutropenia febbrile è circa il 20% (Tabella 2) o in

situazioni cliniche particolari come sepsi, infezioni tessutali e neutropenia prolungata (FN >7 giorni, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione fungine).

Profilassi secondaria della FN:

Per profilassi secondaria si intende l'uso del G-CSF prima del secondo ciclo o dei successivi cicli di chemioterapia ed è indicato per i pazienti con pregresso episodio di FN in cui il mantenimento delle dosi e della tempistica del chemioterapico influenza la sopravvivenza libera da malattia, in caso contrario il primo provvedimento di profilassi secondaria è la riduzione della dose o il posticipo del ciclo successivo.

Uso terapeutico del G-CSF:

si intende uso del G-CSF durante un episodio di neutropenia con grado di tossicità G4. Non è raccomandato nei pazienti apiretici. Non è raccomandato nei pazienti febbrili associato alla terapia antibiotica in modo sistematico, ma solo nei pazienti ad alto rischio di mortalità allo scopo di ridurre la durata della neutropenia del rischio infettivo e della ospedalizzazione.

Timing e schedula di somministrazione:

l'uso profilattico del G-CSF (5 mcgr /Kg/die) deve iniziare 24-72 ore dal termine della chemioterapia e fino alla risalita dei neutrofili >1000 dopo il nadir. La somministrazione secondo schedule inferiori a sei giorni sebbene spesso utilizzata e ritenuta altrettanto efficace non è suffragata da studi clinici dedicati in particolare ad evidenziare il tasso di riduzione della neutropenia febbrile , dell'ospedalizzazione e mantenimento dose-intensity prevista. La somministrazione le 48 ore prima e in concomitanza alla chemioterapia è controindicata. In caso di insufficienza renale in considerazione della clearance in parte renale del filgrastim nei pazienti in dialisi e grave insufficienza renale la dose va ridotta del 50%.

Tabella 2 – RISCHIO DI NEUTROPENIA SCHEMA CHEMIOTERAPICO CORRELATO

Neoplasia	Setting	Schema di chemioterapia	Rischio NF (%)*
Mammella	Adiuvante	- Docetaxel, Adria, CTX	23,8
	Malattia avanzata 1° linea	- Adria e Docetaxel	33
		- Docetaxel, adria e CTX	34
		- Adria e Paclitaxel	32
	Malattia avanzata 2° linea	- Docetaxel	21
Pancreas	Malattia avanzata	- Docetaxel, Carbo	16
Stomaco	Malattia avanzata	- Docetaxel, CDDP, FU	12
Esofago	Localmente avanzato	- Paclitaxel, carbo, FU e radioterapia concomitante	22
Testa-collo	Recidiva	- Paclitaxel, CDDP, Ifo	27
	Induzione	- CDDP, Docetaxel e FU	19
Vescica	Malattia avanzata	- Carbo, Gem	21
		- Methotrexate, Vinblastina, Adria, CDDP	26
Cervice uterina	Malattia recidivata	- Paclitaxel, CDDP	28
Ovaio	Metastatico	- Topotecan	18
Tumori germinali	Malattia recidivata	- Vinblastina, VP16, CDDP, Ifo	43
		- Vinblastina, Ifo, CDDP	43
Polmone NSCLC	Malattia avanzata	- Carbo, docetaxel	26
		- Gemcitabina, Ifo e vinorelbina	25

Polmone SCLC	Malattia recidivata	- Topotecan	28
		- CTX, adria e VP16	32-53
		- CTX, adria e vincristina	26
Sarcomi	Malattia avanzata	- Adria, Ifo, Dacarbazina	**
		- Adria	**
		- Adria, Ifo	**
Linfoma non-Hodgkin	Malattia recidivata	- Dex, CDDP, Ara-C	31
		- Etoposide, metilprednisolone, CDDP, Ara-C	30
		- Ritux, Ifo, carbo, VP16	22

*Incidenza di NF al primo ciclo o complessiva; **Dati incompleti, rischio stimato intorno al 15-20%

Indicazioni del Peg Filgrastim

Non sussiste allo stato attuale una robusta evidenza che il pegfilgrastim (Neulasta), con maggior supporto scientifico, o il lipegfilgrastim (Lonquex), attualmente con solo due studi, siano superiori a filgrastim o lenogastim, fatto salvo la migliore compliance dovuta alla dose singola che può essere considerato certamente un valore aggiunto in caso di protocolli che prevedano una durata della terapia superiore ai 10 giorni quando il rischio di neutropenia febbrile sia maggiore del 20%. Va altresì considerato in quei pazienti a bassa compliance in cui il rischio di neutropenia febbrile dovuta alla mancata assunzione del farmaco sia superiore al 20%. (Ad esempio paziente anziano, rischio di non mantenere l'intensità di dose dei trattamenti chemioterapici specie con farmaci ad alto costo, difficoltà a mantenere controlli seriatî della crasi ematica, paziente in terapia eparinica a dose anticoagulante).

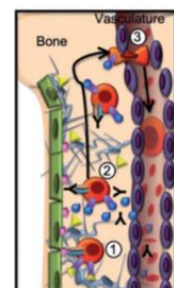
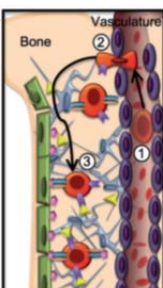
Si raccomanda una dose di 6 mg (una singola siringa pre-riempita) di pegfilgrastim o lipegfilgrastim per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata come iniezione sottocutanea circa 48 ore dopo la chemioterapia. Può essere conservato a temperatura ambiente (non oltre 30°C) una sola volta e per un periodo massimo di 72 ore. Non deve essere somministrato altro G-CSF in caso di riscontro di neutropenia ai controlli laboratoristici successivi, anche in presenza di febbre. A causa del meccanismo di clearance neutrofilo-mediato, non ci si attende che un'insufficienza epatica o renale possano influire sulla farmacocinetica di pegfilgrastim. In uno studio a dose singola in aperto (n = 31 soggetti), diversi stadi di insufficienza renale, inclusa la malattia renale in stadio terminale, non hanno influenzato la farmacocinetica di pegfilgrastim; non vi sono dati a tale proposito per il lipegfilgrastim.

SETTING TRAPIANTOLOGICO

Nel midollo osseo è presente una popolazione cellulare, 3%, definita come "cellule staminali ematopoietica (CSE – HSC)", caratterizzate all'immunofenotipo cellulare, per la maggior parte di esse, CD34 positive. L'antigene di superficie CD34 è una glicoproteina (105 – 120 kd) a struttura simil mucinica, interessata nei processi di adesività cellulare tra cellula staminale e lo stroma midollare, la nicchia ematopoietica. La CSE è responsabile del mantenimento dell'emopoiesi con un processo a cascata dalle cellule immature alle cellule commissionate, mature. È un processo di automantenimento (self-renewal) e di differenziazione multilineare bilanciato. Il compartimento delle CSE midollari è in grado di rispondere alle situazioni di stress e di ripristinare rapidamente l'omeostasi emopoietica mettendo a disposizione la componente cellulare necessaria.

La popolazione CSE è in realtà una popolazione cellulare eterogenea costituita da **CSE adulte** (cellula non differenziata, capace di autorinnovamento, differenziazione e plasticità, responsabile dell'emolinfopoiesi a lungo termine) e **Cellule Progenitori / Precursori Ematopoietici** (cellula relativamente immatura, differenziata, orientata, capace di proliferare, con capacità differenziativa limitata, responsabile della emolinfopoiesi a breve termine).

Le CSE, di norma, sono assenti dal sangue periferico (0,01 – 0,05% dei leucociti), tuttavia possono essere presenti in numero significativo (cellule CD34+ ≥ 20 / μ L: valore soglia per una raccolta cellulare utile, yield, per la procedura trapiantologica. Quantità minima di cellule CD34+ richieste per il trapianto $\geq 2 \times 10^6$ /Kg; valore ottimale 4-5 $\times 10^6$ /Kg; limite superiore 8-10 $\times 10^6$ /Kg.) a seguito di stimolo midollare



appropriato: da chemioterapia (distruzione dei legami CSE / stroma), da fattori di crescita (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor o AMD3100). Risulta una mobilitazione delle CSE dal compartimento midollare al sangue periferico. Indotta la presenza di CSE nel sangue periferico è possibile procedere alla raccolta (afèresi, **staminoferesi**: uso di separatori cellulari in grado di processare il sangue periferico e di frazionare, raccogliere, la componente cellulare), alla conservazione (**criopreservazione** cellulare in azoto, vapore o liquido, -190 °C), infine alla infusione delle CSE, **trapianto** (nel torrente circolatorio, processo di homing e di attecchimento – **engraftment**: dal sangue periferico alla nicchia e ripresa dell'emolinfopoiesi).

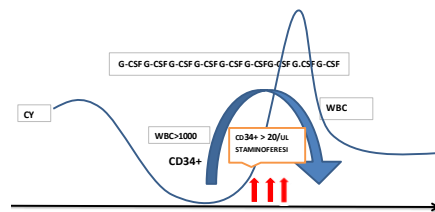
il trapianto di CSE ha indicazione nella terapia del Mieloma Multiplo (MM), nei Linfomi (non Hodgkin – Hodgkin), nelle Leucemie Acute, in Tumori Solidi, in Malattie Autoimmuni. La fonte delle CSE differenzia la tipologia di trapianto: CSE da donatore, familiare o da registro (IBMDR, Italian Bone Marrow Registry), trapianto Allogeneico; CSE del paziente, trapianto Autologo. La differenza sostanziale risiede nelle caratteristiche del trapianto: il trapianto allogeneico (HSCT, hemopoietic stem cell transplant) è una stem cell therapy, sostituisce in toto l'organo midollo emopoietico del ricevente; il trapianto autologo (A-HSCT, autologous hemopoietic stem cell transplant) è di supporto alla chemioterapia ad alte dosi, riduce il periodo di aplasia midollare indotta, la morbilità e la mortalità relata alla terapia farmacologica.

Strategie per la mobilitazione delle CSE nel sangue periferico:

1. uso dei fattori di crescita emopoietici, G-CSF (Filgrastim – Lenogastim): somministrazione di G-CSF 10 µg/Kg per 4-5 giorni, progressivo incremento della conta leucocitaria, comparsa delle CSE nel sangue periferico (≥ 20 cellule CD34+/µL). Procedura applicata nel **Donatore, setting allotrapianto**; negli USA applicata anche nel setting autotrapianto. PegFilgrastim, PEG (peghilato)-G-CSF, fattore di crescita alternativo al G-CSF.

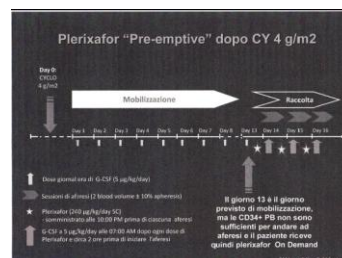
2. Chemioterapia, regime terapeutico specifico per la patologia: nella fase di ripresa dell'emopoiesi si ha la mobilitazione delle CSE verso il sangue periferico

3. Associazione chemioterapia di induzione (Endoxan 4 gr/mq) o di regime terapeutico (R-DHAP; IGEV, ARA C) associato a fattori di crescita emopoietici G-CSF: a +48 ore dal termine della chemioterapia inizia la somministrazione quotidiana di G-CSF (5 µg/Kg) sino al raggiungimento dell'obiettivo, cellule CD34 ≥ 20 µL nel sangue periferico. L'associazione Chemio +G-CSF determina, nella maggior parte dei casi, una mobilitazione di CSE maggiore rispetto alle altre modalità; è procedura "europea", ha ovviamente indicazione nel setting **A-HSCT**.



4. Mobilitazione con fattore di crescita AMD3100 – Plerixafor (agente che agisce sulla CSE con via alternativa al G-CSF). Indicazioni all'uso di Plerixafor: donatore **autologo** definito come non mobilizzante (no mobilizer) o scarsamente mobilizzante (poor mobilizer) secondo i criteri definiti dalla letteratura e società scientifiche (GITMO: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). Lo schema di somministrazione prevede somministrazione G-CSF, 10 µg/Kg per 4 giorni, al 4° giorno Plerixafor 24 ore prima della eventuale raccolta, ripetuto per 3 somministrazioni.

5. Mobilitazione con Plerixafor "on demand": inserimento del fattore di crescita in corso di chemiomobilizzazione in presenza di un numero di cellule CD34+ < 10 µL dopo il 10° giorno (+13/+15) di somministrazione del G-CSF. Nel corso della chemiomobilizzazione si evidenziano i fattori correlabili con la condizione di **poor mobilizer** (conta PLT, conta CD34+), l'introduzione di Plerixafor permette nel 70-80% dei casi di conseguire il valore soglia di cellule CD34+ per la raccolta.



<p>Plerixafor Mozobil 20 mg/ml soluzione iniezzabile</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p>indicato in combinazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilitazione cellulare</p>
<p>Modalità erogative/prescrittive</p>	
<p>Classe H, medicinale a solo uso ospedaliero</p>	
<p>Modalità di somministrazione</p>	
<p>La terapia con Mozobil deve essere iniziata e supervisionata da un medico esperto in oncologia e/o ematologia. Le procedure di mobilitazione e aferesi devono essere eseguite in collaborazione con un centro oncologico-ematologico con un'esperienza soddisfacente in questo campo e in cui il monitoraggio delle cellule progenitrici ematopoietiche possa essere realizzato correttamente. La dose raccomandata di plerixafor è 0,24 mg/kg di peso corporeo/die. Deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea da 6 a 11 ore prima dell'inizio di ogni aferesi dopo 4 giorni di pre-trattamento con G-CSF. Negli studi clinici, Mozobil è stato comunemente utilizzato per un periodo compreso tra 2 e 4 giorni consecutivi (e fino a 7).</p>	
<p>Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego</p>	
<p>Mobilizzazione potenziale di cellule tumorali in pazienti con linfoma e mieloma multiplo L'effetto della potenziale reinfusione delle cellule tumorali non è stato adeguatamente studiato. Utilizzando Mozobil insieme al G-CSF per la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche in pazienti con linfoma o mieloma multiplo, cellule tumorali possono essere rilasciate dal midollo e successivamente raccolte nel prodotto della leucaferesi. La rilevanza clinica del rischio teorico di mobilitazione di cellule tumorali non è stata completamente chiarita. In studi clinici su pazienti con linfoma non Hodgkin e mieloma multiplo, la mobilitazione di cellule tumorali non è stata osservata con plerixafor. Mobilizzazione di cellule tumorali in pazienti affetti da leucemia In un programma di uso compassionevole, Mozobil e G-CSF sono stati somministrati in pazienti con</p>	

leucemia mieloide acuta e leucemia plasmacellulare. In alcuni casi, tali pazienti hanno manifestato un incremento nel numero di cellule leucemiche in circolazione. Allo scopo di mobilitare le cellule staminali ematopoietiche, plerixafor può causare la mobilitazione di cellule leucemiche e la conseguente contaminazione del prodotto dell'aferesi. Pertanto, plerixafor non è raccomandato per la mobilitazione e la raccolta di cellule staminali ematopoietiche in pazienti affetti da leucemia.

Effetti ematologici

Iperleucocitosi

La somministrazione di Mozobil insieme a G-CSF aumenta i leucociti in circolazione, così come le popolazioni di cellule staminali ematopoietiche. I conteggi dei globuli bianchi devono essere monitorati durante la terapia con Mozobil. E' opportuno affidarsi al giudizio clinico in fase di somministrazione di Mozobil in pazienti con conteggi dei neutrofili nel sangue periferico superiori a $50 \times 10^9/L$.

Trombocitopenia

La trombocitopenia è una complicazione conosciuta dell'aferesi ed è stata osservata in pazienti ai quali è stato somministrato Mozobil. I conteggi delle piastrine devono essere monitorati in tutti i pazienti ai quali viene somministrato Mozobil e che vengono sottoposti ad aferesi.

Reazioni allergiche

Mozobil è stato eccezionalmente associato a potenziali reazioni sistemiche correlate all'iniezione sottocutanea, come orticaria, gonfiore periorbitale, dispnea o ipossia (vedere paragrafo 4.8). I sintomi hanno risposto ai trattamenti (ad es. antistaminici, corticosteroidi, idratazione od ossigeno supplementare) o si sono risolti spontaneamente. Dall'esperienza post-marketing in tutto il mondo sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche, compreso shock anafilattico. Si devono adottare le dovute precauzioni per la possibilità di tali reazioni.

Reazioni vasovagali

A seguito di iniezioni sottocutanee possono verificarsi reazioni vasovagali, ipotensione ortostatica e/o sincope (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese le dovute precauzioni data la possibilità di tali reazioni.

Splenomegalia

In studi preclinici, aumenti del peso della milza assoluti o relativi associati all'ematopoiesi extramidollare sono stati osservati a seguito della somministrazione sottocutanea giornaliera prolungata (da 2 a 4 settimane) di plerixafor nei ratti a dosi circa 4 volte superiori rispetto alla dose raccomandata nell'uomo.

L'effetto di plerixafor sulle dimensioni della milza nei pazienti non è stato valutato specificatamente in studi clinici. La possibilità che plerixafor in combinazione con G-CSF possa causare un ingrossamento splenico non può essere esclusa. Data la rara eventualità di una rottura splenica a seguito della somministrazione di G-CSF, i soggetti che ricevono Mozobil in combinazione con G-CSF e riportano un dolore addominale sul lato superiore sinistro e/o dolore scapolare o alle spalle devono essere valutati relativamente all'integrità splenica.

Sodio

Mozobil contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

Il setting attuato nel Programma di uso delle CSE nell'AO Busto A. (CIC 927) è l'autotrapianto in corso di emopatie e di tumori solidi. Ad oggi sono stati arruolati (1999 – 2014, Luglio) 220 candidati, 487 raccolte eseguite, 162 autotrapianti (MM, 47%; Ly 32%; LA 10%; T.Sol. 11%); TRM (transplant related mortality) 1,2%. La procedura di mobilitazione utilizzata è l'associazione chemioterapia G-CSF: MM, Endoxan 4gr/mq; Ly, R-DHAP, IGEV, BEACOPP; LA, ARA C. La modalità di mobilitazione ha portato al successo, yield $CD34+ 4 \times 10^6/Kg$, nel 90% delle procedure, conseguendo l'**end point clinico** del trapianto autologo: **engraftment cellulare ed il recupero dell'emopoiesi**. Altri obiettivi dell' A-HSCT sono espressi come **efficacia** (giorni di terapia antibiotica, di terapia trasfusionale, di ospedalizzazione); **tossicità** (giorni per il raggiungimento di conta $PMN \geq 0,5 \times 10^6/L$ – $PLT \geq 20 \times 10^6/L$); **safety** (morte o recidiva ≥ 12 mesi dall' A-HSCT).

I fattori favorevoli nell' A-HSCT, da analisi multivariata sono: yield, numero di cellule $CD34+$ infuse ($5 \times 10^6/Kg$); yield $CD34+$ per singola raccolta $4 \times 10^6/Kg$ (eccetto che per LA); efficienza (EF) della raccolta ($>50\%$) e volume

ematico processato (2-3 volumi ematici); contaminazione del prodotto in PMN e emazie; volume reinfuso (<500 mL).

Introduzione nella procedura di mobilizzazione del fattore di crescita biosimilare, ZARZIO 30 mu, considerazioni preliminari:

da survey REL (Rete Ematologica Lombarda) il 57% dei centri trapianto intervistati usa nella mobilizzazione delle CSE per A-HSCT il fattore di crescita biosimilare;

l'introduzione del fattore biosimilare risponde alla necessità, per il mantenimento di un SSN universale e solidale, alla sostenibilità della procedura misurata in appropriatezza, efficacia, costo di produzione, uso appropriato delle risorse impiegate. L'uso del fattore di crescita biosimilare presenta vantaggi quali il minor costo verso l'originator, una spinta alla innovazione ed alla ricerca, uno stimolo alla competizione sul mercato.

Fattori detrimenti: assenza di studi clinici per tutte le indicazioni; percezione distorta dell'iter legislativo, assenza di valore terapeutico aggiunto.

Processo di mobilizzazione CSE, inserimento di Biosimilare in alternativa a Lenogastrim (rHug-CSF): Zarzio, biosimilare di Filgastrim (Zarzio 30 MU = 300 mcg Filgastrim) da Novembre 2013 ad oggi.

Arruolati 17 pazienti (1 no mobilizer; 1 poor mobilizer, Plerixafor on demand); staminoferesi eseguite, 25 procedure, ratio 1,5/paziente.

Casistica:

patologia	Pz	M	F	Età media	range
MM	7	5	2	62	50/68
LnH	3	2	1	53	41/64
LH	2	0	2	28	26/30
LAM	5	2	3	59	45/70

Chemioterapia: MM, Endoxan 4 gr/mq; LAM ARA C; Lyn R DHAP, DHAP, IGEV, BEACOPP

Risultati:

1. Giorni di somministrazione Zarzio al target CD34>20 cell/mmc: 10 giorni (MM, 9; LAM, 12; Lyn, 8)
2. Effetti collaterali alla somministrazione di Zarzio: dolore osseo (bacino) da + a ++, 14/17
3. WBC pre aferesi: 13.000 (2900 / 48000)
4. Valore CD34+ pre aferesi: 51 mmc (range 4 / 106) (MM, 42; LAM 41; Lyn 137)
5. Piattaforma aferetica: OPTIA Spectra [EF raccolta 71% (39/98)]
6. Yeld CD34+x10⁶: 393 (154 / 1400)
7. Engraftment conseguito in tutti i pazienti sottoposti a A-HSCT

Conclusioni:

i parametri valutati non presentano differenze statisticamente significative nell'analisi con una casistica analoga per patologia, età, schema terapeutico di riferimento.

Si conclude che anche nella nostra esperienza l'inserimento del fattore di crescita biosimilare nel processo di mobilizzazione delle CSE è risultato del tutto sovrapponibile all'utilizzo di Lenogastrim sia in termini di engraftment, recupero dell'emopoiesi oltre che di efficacia, safety e tossicità.

LINEE GUIDA DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il fattore di crescita ematopoietico G-CSF o biosimilare va somministrato alla dose di 5 mcg/kg, abitualmente 300 mcg (30 MU) sottocute al giorno, dal giorno +2-5 dopo trapianto di PBPCs fino al terzo giorno consecutivo di neutrofili >500/mcL.

I pazienti che si giovano di più di questa profilassi sono quelli con un numero di cellule trapiantate inferiore alla soglia ottimale (i.e., 5×10^6 CD34+/kg). Nei pazienti che ricevono un numero di progenitori oltre soglia il guadagno terapeutico in termini di riduzione dei giorni di neutropenia è marginale.

NORMATIVA

La terapia farmacologica per le patologie oggetto di questo documento è costituita da farmaci a base di filgrastim (ATC L03AA02).

Per questa classe di farmaci esistono in commercio sia farmaci originatori che farmaci biosimilari.

La normativa italiana di riferimento per i biosimilari è rappresentata dal Decreto Legislativo 219/2006 che recepisce la direttiva europea 2001/83/EC e le sue successive modifiche. Ancora una volta viene sottolineato il concetto che un biosimilare è simile, ma non identico, al farmaco di riferimento e, pertanto, ulteriori studi pre-clinici e clinici sono necessari per dimostrarne sicurezza ed efficacia clinica al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Dal momento che i biosimilari non sono stati inseriti nelle liste di trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), non possono essere sostituiti al proprio originatore in farmacia, lasciando al medico la scelta di prescrivere ai propri pazienti un biologico branded o un biosimilare

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista. Viceversa, i biosimilari che costituiscono sempre un'opzione terapeutica aggiuntiva a disposizione dei curanti, sono da preferire in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche).

La prescrizione SSN di farmaci contenenti filgrastim, per le indicazioni autorizzate all'atto dell'immissione in commercio, prevede la redazione di piano terapeutico da parte dello specialista ospedaliero (ematologo, oncologo). Si veda la Determinazione AIFA 2 novembre 2010 - G.U. n. 270 del 18 novembre 2010 :aggiornamento del "Piano terapeutico AIFA per prescrizione di fattori di crescita granulocitari (ex nota 30 e 30 bis)", di cui alla Determinazione 18 marzo 2009.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/piano_terapeutico_fattori_di_crescita_granulocitari_ex_nota_30_e_30_bis.pdf

I prodotti attualmente in commercio appartengono alla classe A e sono presenti nel Prontuario Ospedale Territorio (PHT).

In base alla legge 405/2001, ogni Regione può scegliere la modalità di erogazione più opportuna, fermo restando che è sempre possibile l'erogazione sul territorio tramite via convenzionale

In Regione Lombardia, questo comporta la possibilità di **erogazione diretta** da parte dell'ospedale con rendicontazione della spesa in tipologia 6 di file f (in dimissione), da parte dell'ASL attraverso il canale distributivo delle farmacie (**Distribuzione per conto**).

A fronte di piano terapeutico redatto dallo Specialista Ospedaliero, il medico prescrittore stila la ricetta SSR distinta dalle altre prescrizioni, in modo da permettere la corretta via di dispensazione da parte dei Farmacisti sul territorio.

In questa sezione vengono riportate le indicazioni terapeutiche registrate all'atto dell'immissione in commercio

FARMACI IN COMMERCIO

Filgrastim originator: Granulokine Dosaggi in commercio: - granulokine 30 MU (0,3mg/ml) siringa preriempita 1ml - granulokine 30 MU (0,6mg/ml) siringa preriempita 0,5ml	<u>Indicazioni terapeutiche:</u>
	<ol style="list-style-type: none">1. 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)2. 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.3. mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).4. in pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $< 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.

Filgrastim biosimilare: Nivestim Dosaggi in commercio: - nivestim 12MU (120mcg/0,2ml) siringa preriempita 0,2 ml - nivestim 30MU (300mcg/0,5ml) siringa preriempita 0,5 ml - nivestim 48MU (480mcg/0,5ml) siringa preriempita 0,5 ml	<u>Indicazioni terapeutiche:</u>
	<ol style="list-style-type: none">1. 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)2. riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata.3. mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).4. nei pazienti, bambini o 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 di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.

Filgrastim biosimilare: Tevagrastrim Dosaggi in commercio: - tevagrastrim 30MU (300mcg/0,5ml)	<u>Indicazioni terapeutiche:</u>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) 2. riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. 3. mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 4. 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 Tevagrastrim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.

Filgrastim biosimilare: Zarzio Dosaggi in commercio: - zarzio 30MU 0,5ml - zarzio 48MU 0,5 ml	<u>Indicazioni terapeutiche:</u>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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) 2. riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata. 3. mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 4. 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, 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.

Modalità erogative/prescrittive
Classe A-PHT, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. Erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tipologia 6).

Modalità di somministrazione

Chemioterapia citotossica standard

Il filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o, in alternativa, tramite infusione endovenosa quotidiana di 30 minuti.

Nella maggioranza dei casi è preferibile la via sottocutanea.

Esistono evidenze ottenute da uno studio con somministrazione di dosi singole che l'uso endovenoso possa ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato per la somministrazione di dosi multiple non è nota. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente. Negli studi clinici randomizzati sono state utilizzate dosi di 23 MU/m²/die (230 µg/m²/die) o 0,4 - 0,84 MU/kg/die (4 - 8.4 µg/kg/die) per via sottocutanea.

Pazienti sottoposti a terapia mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo

Il filgrastim viene somministrato in infusione endovenosa breve di 30 minuti, oppure in infusione sottocutanea o endovenosa continua di 24 ore, in entrambi i casi dopo diluizione in 20 ml di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).

Mobilizzazione delle PBPC

Iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablata seguita da trapianto di PBPC autologhe, la dose raccomandata di filgrastim può essere somministrata anche tramite infusione sottocutanea continua di 24 ore. Per le infusioni, il filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).

NCG/infezione da HIV

Iniezione sottocutanea.

Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Il filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre il regime posologico standard.

Il filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti affetti da neutropenia congenita grave (sindrome di Kostmann) con anomalie citogenetiche (vedere di seguito).

Chemioterapia citotossica standard

È stato mostrato che il G-CSF può favorire la proliferazione di cellule mieloidi in vitro; pertanto, devono essere tenute presenti le seguenti avvertenze.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim ai pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state dimostrate. Pertanto, l'uso del filgrastim non è indicato in tali situazioni. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta.

A causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia, nei pazienti con LMA secondaria il filgrastim deve essere somministrato con cautela.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione del filgrastim nei pazienti di età < 55 anni con LMA de novo e citogenetica favorevole [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] non sono state dimostrate.

Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 µg/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a 100 x 10⁹/l. Non sono stati osservati effetti indesiderati direttamente attribuibili a un tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi grave, durante la terapia con filgrastim devono essere effettuati controlli a intervalli regolari della conta leucocitaria. Il trattamento con filgrastim deve essere interrotto immediatamente se la conta leucocitaria supera il valore di 50 x 10⁹/l dopo il nadir atteso. Durante il periodo di somministrazione del filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera 70 x 10⁹/l.

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi, perchè una risposta tumorale più favorevole non è stata dimostrata e perchè la somministrazione di chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, compresi gli effetti cardiaci, polmonari, neurologici e dermatologici (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli agenti chemioterapici utilizzati).

Il trattamento con solo filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosi più alte di chemioterapia (ad es. dosi piene secondo lo schema posologico previsto), il paziente può essere esposto a un rischio maggiore di trombocitopenia e anemia. Si raccomandano pertanto controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, sia in monoterapia sia in associazione, di agenti chemioterapici che notoriamente inducono trombocitopenia grave.

È stato dimostrato che l'impiego delle PBPC mobilizzate con filgrastim riduce la gravità e la durata della trombocitopenia in seguito a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Altre precauzioni speciali

Non è stato studiato l'effetto del filgrastim nei pazienti con riduzione significativa dei progenitori mieloidi. Per aumentare la conta dei neutrofili, il filgrastim agisce principalmente sui precursori neutrofili. Pertanto, nei pazienti con numero ridotto di precursori (ad es., pazienti trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva o pazienti con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofili può essere ridotta.

Nei pazienti trattati con G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e decessi.

Mobilizzazione delle PBPC

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva, seguita dalla somministrazione di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, è possibile che la mobilizzazione di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2,0 \times 10^6$ cellule CD34+/kg) o che l'accelerazione del recupero piastrinico sia meno marcata.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sulle cellule progenitrici emopoietiche e possono contrastarne la mobilizzazione. Sostanze quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per un periodo prolungato prima della mobilizzazione di cellule progenitrici, possono ridurre il numero di cellule raccolte. Comunque, la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU in associazione al filgrastim si è dimostrata efficace nella mobilizzazione delle cellule progenitrici. Qualora sia previsto un trapianto di PBPC, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano l'impiego di cellule progenitrici.

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

Nella valutazione quantitativa delle cellule progenitrici ottenute nei pazienti trattati con filgrastim deve essere prestata particolare attenzione al metodo di conta. I risultati della conta delle cellule CD34+ mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia utilizzata; pertanto, i numeri ricavati da studi condotti in altri laboratori devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34+ reinfuse e la velocità di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa, ma costante. La raccomandazione di raccogliere un numero minimo $\geq 2,0 \times 10^6$ di cellule CD34+ /kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

Donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche

La mobilizzazione delle PBPC non comporta un beneficio clinico diretto nei donatori sani e deve essere presa in considerazione soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo nei donatori che soddisfino i normali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, per la donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai parametri ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim non sono state valutate in donatori sani di età < 16 anni o > 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/l$) dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine $< 50 \times 10^9/l$ attribuiti alla procedura di leucaferesi. Se fosse richiesta più di una leucaferesi, i donatori con piastrine $< 100 \times 10^9/l$ prima della leucaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è $< 75 \times 10^9/l$.

Non deve essere effettuata la leucaferesi nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentino alterazioni note dell'emostasi.

La somministrazione del filgrastim deve essere interrotta o il dosaggio deve essere ridotto se la conta leucocitaria raggiunge valori $> 70 \times 10^9/l$.

I donatori che ricevono G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla

normalizzazione dei parametri ematologici.

Dopo l'uso del G-CSF in donatori sani sono state osservate modificazioni citogeniche transitorie. Il significato di questi cambiamenti è sconosciuto.

Il follow-up sulla sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Tuttavia, il rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne non può essere escluso. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

In seguito a somministrazione di G-CSF, nei donatori sani e nei pazienti è stata comunemente osservata una splenomegalia generalmente asintomatica e, in casi molto rari, la rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentino dolore al quadrante addominale superiore sinistro o alla scapola.

Nell'esperienza post-marketing, molto raramente sono stati segnalati eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, dispnea e ipossia) nei donatori normali. In caso di eventi avversi polmonari sospetti o accertati, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con filgrastim e fornita l'assistenza medica necessaria.

Riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate a un aumento del rischio di GvHD acuta e cronica, in confronto al trapianto di midollo osseo.

NCG

Emocromo

La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. L'interruzione intermittente del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, ovvero con piastrine < 100.000/mm³ per un periodo prolungato.

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia e incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio dell'emocromo.

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra NCG e altre patologie ematologiche quali anemia aplastica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Prima dell'inizio del trattamento devono essere effettuati un emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e un cariotipo.

In un numero esiguo (circa il 3%) di pazienti con NCG trattati con filgrastim in studi clinici sono state osservate sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Tale evenienza è stata osservata solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione al trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Se i pazienti con NCG sviluppano anomalie citogenetiche, i rischi e i benefici della prosecuzione del trattamento con filgrastim devono essere valutati con attenzione; la somministrazione del filgrastim deve essere interrotta qualora insorgano una SMD o una leucemia. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con NCG possa predisporre i pazienti ad anomalie citogenetiche, a SMD o a una trasformazione leucemica. In questi pazienti si raccomandano analisi morfologiche e citogenetiche del midollo osseo a intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Le cause di neutropenia transitoria, come le infezioni virali, devono essere escluse.

La splenomegalia è un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi clinici è stata osservata una splenomegalia palpabile nel 31% dei pazienti. Gli incrementi di volume, misurati radiologicamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim e hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione. È stato osservato che le riduzioni della dose hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale è sufficiente per rilevare gli aumenti di volume anomali.

In un numero esiguo di pazienti si è verificata ematuria/proteinuria. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia nei neonati e nei pazienti con neutropenia autoimmune non sono state dimostrate.

Infezione da HIV

Emocromo

L'ANC deve essere controllata frequentemente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della

conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente l'ANC durante i primi 2 – 3 giorni di somministrazione del filgrastim. Successivamente, si consiglia di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana durante le prime 2 settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU/die (300 µg/die) di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

Il trattamento con filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito a terapia mielosoppressiva. Poiché, con l'impiego del filgrastim, è possibile somministrare dosi maggiori o un numero maggiore di agenti mielosoppressivi, il paziente può andare incontro a un rischio aumentato di trombocitopenia o anemia. Si raccomanda un monitoraggio regolare dell'ematocrito.

Infezioni e neoplasie maligne causa di mielosoppressione

Una neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare da infezioni opportunistiche, come Mycobacterium avium complex, o a neoplasie maligne, come i linfomi. Nei pazienti con infezioni o neoplasie maligne note infiltranti il midollo osseo occorre prendere in considerazione un adeguato trattamento della malattia di base in aggiunta alla somministrazione di filgrastim per il trattamento della neutropenia. Non sono stati definitivamente dimostrati gli effetti del filgrastim sulla neutropenia dovuta a infezioni o neoplasie maligne infiltranti il midollo osseo.

Altre precauzioni speciali

In seguito a somministrazione di G-CSF sono state descritte rare reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere a maggior rischio. La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono essere segni preliminari della sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS). In questi casi, la somministrazione del filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con osteoporosi sottostante sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi.

Nei pazienti con anemia a cellule falciformi trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi letali. Nei pazienti con anemia a cellule falciformi il medico deve usare cautela nella valutazione dell'utilizzo del filgrastim, che deve essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a transitori referti positivi nelle immagini dell'osso. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei referti ossei.

Eccipienti

Allo scopo di migliorare la tracciabilità del fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSFs) il nome commerciale del farmaco somministrato deve essere chiaramente registrata nella cartella clinica del paziente.

<p>Pegfilgrastim originator: Neulasta</p> <p>Dosaggi in commercio: - neulasta 6 mg 0,6 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. 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).
<p>Modalità erogative/prescrittive</p>	
<p>Classe A-PHT, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. Erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tipologia 6).</p>	

Modalità di somministrazione
Neulasta è iniettato per via sottocutanea. L'iniezione deve essere effettuata nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.
Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego
<p>Dati clinici limitati suggeriscono un effetto paragonabile di pegfilgrastim rispetto a filgrastim sul tempo di remissione da neutropenia severa in pazienti con leucemia mieloide acuta de novo. Tuttavia, gli effetti a lungo termine di Neulasta nella leucemia mieloide acuta non sono stati stabiliti; quindi il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.</p> <p>Il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie può promuovere la crescita di cellule mieloidi in vitro e simili effetti possono essere osservati in vitro in alcune cellule non mieloidi.</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di Neulasta non sono state studiate nei pazienti con sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide cronica e nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) secondaria; di conseguenza, non deve essere usato in tali pazienti. Si dovrà porre particolare attenzione per distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.</p> <p>L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di Neulasta in pazienti con LMA de novodietà < 55 anni con alterazione citogenetica t(15;17) non sono state studiate.</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di Neulasta in pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi non sono state studiate. Questo medicinale non deve essere usato per aumentare le dosi della chemioterapia citotossica oltre quanto previsto dagli schemi posologici standard.</p> <p>Sono state riportate reazioni avverse polmonari non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), in particolare polmonite interstiziale, in seguito alla somministrazione di G-CSF. I pazienti con una storia recente di infiltrati polmonari o polmonite potrebbero essere a più alto rischio.</p> <p>L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea contemporaneamente a un quadro radiologico di infiltrati polmonari e un deterioramento della funzionalità polmonare, associato a una conta elevata dei globuli bianchi, possono costituire i segni iniziali della sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). In tali circostanze, a discrezione del medico, la terapia con Neulasta deve essere interrotta e istituito l'idoneo trattamento.</p> <p>La sindrome da perdita capillare è stata riportata dopo somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva.</p> <p>Sono stati segnalati casi non comuni, ma generalmente asintomatici, di splenomegalia e casi non comuni di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (ad es. mediante esame clinico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano dolore al quadrante superiore sinistro dell'addome o alla spalla.</p> <p>Il trattamento con il solo Neulasta non preclude la trombocitopenia e l'anemia causate dal mantenimento di dosi piene di chemioterapia mielosoppressiva secondo lo schema previsto. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che causano trombocitopenia grave.</p> <p>Crisi falcemiche sono state associate all'uso di pegfilgrastim in pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme. Pertanto, il medico dovrà usare cautela nel prescrivere Neulasta a pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme, dovrà mantenere controllati gli opportuni parametri clinici e di laboratorio e dovrà prestare attenzione alla possibile associazione tra questo medicinale e un ingrossamento della milza e una crisi vaso-occlusiva.</p> <p>Valori di globuli bianchi (White Blood Cell, WBC) pari o superiori a $100 \times 10^9/l$ sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti trattati con Neulasta. Non sono stati riportati eventi avversi direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Tale incremento nella conta dei globuli bianchi è transitorio, viene tipicamente osservato dopo 24 - 48 ore dalla somministrazione ed è coerente con gli effetti farmacodinamici di questo medicinale. Coerentemente con gli effetti clinici e la possibilità di leucocitosi, deve essere effettuata una conta dei globuli bianchi (WBC) ad intervalli regolari durante la terapia. Se la conta dei leucociti supera il valore di $50 \times 10^9/l$ dopo il previsto nadir, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta immediatamente.</p> <p>In pazienti trattati con Neulasta sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano all'inizio o successivamente al trattamento. Sospendere definitivamente il trattamento con Neulasta in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare Neulasta a pazienti con una storia di ipersensibilità a pegfilgrastim o a filgrastim. Se si verifica una reazione allergica grave, deve essere somministrata un'appropriata terapia, seguita da un attento follow-up del paziente per diversi giorni.</p> <p>Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un rischio potenziale di immunogenicità. La probabilità di</p>

generare anticorpi contro pegfilgrastim è generalmente bassa. Con tutti i biologici è atteso lo sviluppo di anticorpi leganti; tuttavia, ad oggi essi non sono stati associati ad attività neutralizzante.

La sicurezza e l'efficacia di Neulasta nella mobilitazione delle cellule progenitrici ematopoietiche nei pazienti o in donatori sani non sono state adeguatamente valutate.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

L'aumentata attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stata associata a referti radiologici ossei transitoriamente positivi. Questo aspetto deve essere considerato nell'interpretazione dei dati radiologici.

Neulasta contiene sorbitolo. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Neulasta contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in 6 mg di dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF), il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella del paziente.

<p>Lipegfilgrastim originator: Lonquex</p> <p>Dosaggi in commercio: - lonquex 6 mg 0,6 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia citotossica per il trattamento di neoplasie maligne (eccettuate la leucemia mieloide cronica e le sindromi mielodisplastiche).
<p>Modalità erogative/prescrittive</p>	
<p>Classe A-PHT, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo. Erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tipologia 6).</p>	
<p>Modalità di somministrazione</p>	
<p>La soluzione viene iniettata per via sottocutanea. Le iniezioni devono essere effettuate nell'addome, nella parte superiore del braccio o nella coscia.</p>	
<p>Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego</p>	
<p>Generale</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti trattati con chemioterapia a dosi elevate. Lonquex non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre i regimi posologici standard.</p> <p>Per migliorare la tracciabilità, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere documentati chiaramente nella cartella clinica del paziente.</p> <p>Reazioni allergiche e immunogenicità</p> <p>I pazienti ipersensibili al G-CSF o ai suoi derivati sono anche esposti al rischio di reazioni di ipersensibilità a lipegfilgrastim, dovute a una possibile reattività crociata. A causa del rischio di reazioni crociate, in questi pazienti non deve essere iniziata una terapia a base di lipegfilgrastim.</p> <p>La maggior parte dei medicinali biologici induce un certo livello di risposta anticorpale anti-farmaco. In alcuni casi, questa risposta anticorpale può essere causa di effetti indesiderati o di una perdita di efficacia. Un paziente che non risponda al trattamento deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti.</p> <p>In presenza di una grave reazione allergica, il paziente deve essere sottoposto per diversi giorni a una terapia idonea e a un attento monitoraggio.</p> <p>Sistema emopoietico</p> <p>Il trattamento con lipegfilgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. Lipegfilgrastim può anche indurre trombocitopenia reversibile. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, in monoterapia o in associazione, di medicinali chemioterapici che</p>	

notoriamente inducono trombocitopenia grave.

Può verificarsi leucocitosi. Non sono stati osservati eventi avversi direttamente attribuibili alla leucocitosi. Un aumento del numero di leucociti è coerente con gli effetti farmacodinamici di lipegfilgrastim. Una conta leucocitaria deve essere effettuata a intervalli regolari durante la terapia a causa degli effetti clinici di lipegfilgrastim e della possibile comparsa di leucocitosi. Se la conta leucocitaria supera $50 \times 10^9/l$ dopo il nadir previsto, la somministrazione di lipegfilgrastim deve essere interrotta immediatamente.

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a transitori referti positivi nelle immagini dell'osso. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei risultati di diagnostica per immagini relativi alle ossa.

Pazienti con leucemia mieloide o sindromi mielodisplastiche

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire la proliferazione di cellule mieloidi e di alcune cellule non mieloidi in vitro.

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti con leucemia mieloide cronica, sindromi mielodisplastiche o leucemia mieloide acuta secondaria; non deve quindi essere utilizzato in questi pazienti. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta.

Reazioni avverse spleniche

Sono stati osservati casi frequenti, ma generalmente asintomatici, di splenomegalia e casi non frequenti di rottura splenica, comprendenti casi fatali, dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati. Il volume della milza deve quindi essere monitorato con attenzione (ad es. esame clinico, ecografia). La diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che lamentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

Reazioni avverse polmonari

Dopo la somministrazione di lipegfilgrastim sono state descritte reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere maggiormente a rischio.

La comparsa di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare insieme ad un aumento della conta dei neutrofili, può essere un segno preliminare della sindrome da distress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). In tal caso, la somministrazione di Lonquex deve essere interrotta a discrezione del medico e deve essere effettuato un trattamento idoneo.

Pazienti con anemia a cellule falciformi

In pazienti affetti da anemia a cellule falciformi, la crisi falcemica è stata associata all'uso di G-CSF o di suoi derivati. I medici devono quindi agire con cautela in caso di somministrazione di Lonquex a pazienti affetti da anemia falciforme, monitorare i relativi parametri clinici e i risultati delle analisi di laboratorio e prestare attenzione alla possibile correlazione tra lipegfilgrastim, splenomegalia e crisi vaso-occlusiva.

Ipotassiemia

Può manifestarsi un'ipopotassiemia. Nei pazienti maggiormente a rischio di ipopotassiemia a causa di una patologia o di trattamenti farmacologici concomitanti si raccomandano un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio e, se necessario, una terapia sostitutiva con potassio.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è praticamente "senza sodio".

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Neutropenia febbrile

- ASCO recommendations for use of hematopoietic colony-stimulating factors, evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12: 2471-2508.
- CT Kouroukis et al: Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. Curr. Oncol 2008; 15: 9-23.
- D. Kamioner et al: Study design: two long-term observational studies of the biosimilar filgrastim Nivestim in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia. BMC Cancer 2013, 13: 547.
- F. Cornelius et al: Comparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgen filgrastim: results from a randomized, phase I trial: Ann Hematol. 2010; 89: 971-978.
- factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin. Oncol. 2007; 99: 196-205.
- J. Crawford et al: Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology 21(supplement5): v248-v251, 2010
- NM Kuderer et al: Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating
- Sung L. et al. Meta-analysis effect of prophylactic-hemopoietic colony stimulating factors on mortality and outcomes of infections. Ann. Intern. Med 2007; 147: 400-411.
- Tj Smith et al: 2006 update of recommendations for use of white blood growth factors an evidence-based clinical practice guideline. J. Clin. Oncol 2006; 24 3187-3205.

Peg Filgrastim

- A Grigg, P Solal Celigny et al: open label randomized study of pegfilgrastim vs daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non Hodgkin's lymphoma. Leuk and Lymph 2003; 1503-1508.
- D. Almenar et al: pegfilgrastim and daily G-CSF: pattern of use and neutropenia related outcomes in cancer patients in Spain – results of the LEARN Study. EJC 2008.
- Del Re M. et al "Caratteristiche farmacologiche e razionale di impiego dei fattori di crescita mielopoietici" Quaderni della SIF (2012) vol. 32- 59.
- Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia: linee guida AIOM 2009.
- Holmes FA, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 727-731, Green MD, et al. Ann Oncol 2003; 14: 29-35, Siena S et al. Onc Rep 2003; 10:715-724.
- MD Green, H Koelbl, J Baselga et al: a randomized double blind multicenter phase III study of fixed dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann of Oncol 2003; 29-35.
- MS Apro, J Bohlius et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of G-CSF to reduce incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders. Eur J Of Cancer 2011; 8-32.
- Von Minckwitz G, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. Eur J Cancer 2009; 45: 608-617.
- Von Minckwitz G, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPATRIO study. Ann Oncol 2008; 19: 292-298.

Setting trapiantologico

- Autotrapianto. Quaderni di Ematologia Clinica volume 1/2012.
- Barosi G. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2011; 96(7), 937-942.
- Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook 5th Edition 2008.

- Milone G. Early measurement of CD34+ cells in peripheral blood after cyclophosphamide and granulocyte colony stimulating factor treatment predicts later CD34+ mobilization failure and is a possible criterion for guiding “on demand” use of plerixafor. *Blood Transf* 2012.
- Olivieri A. Proposed definition of “poort mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone marrow Transplantation* 2012; 47(3):342-351.
- Pierelli L. 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; 52:893905.
- Worel N. Stem cell harvesting and transplantation. *ISBT Science Series* 2009; 4, 193-199.

Normativa

- www.codifa.it