

## **Filgrastim**

Evidenze dagli studi di sorveglianza  
post-marketing

**Redazione**

Elena Bernacchi  
Massimo Chiesa  
Claudio Oliveri

**Produzione**

Annalisa Pietrasanta



Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l.. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo non condizionato di *Hospira Italia S.r.l.*

# Introduzione

Nivestim® (filgrastim) è un fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF), biosimilare, approvato in Europa dal 2010. L'approvazione è stata ottenuta sulla base di estese valutazioni scientifiche e rigide linee guida regolatorie, inclusi gli studi post-marketing.<sup>[1,2]</sup>

## Equivalenza terapeutica con Neupogen® e profilo di sicurezza sovrapponibile.<sup>[3]</sup>

### Nivestim® è l'unico G-CSF ad assunzione giornaliera in grado di offrire al clinico e ai pazienti i seguenti vantaggi:<sup>[1,4-10]</sup>

- 7 giorni di stabilità a temperatura ambiente;<sup>[11]</sup>
- siringhe pre-riempite;
- siringhe fornite di dispositivo di sicurezza per l'ago;
- confezionamento in blister singoli;
- molteplici formulazioni;
- siringhe corredate di scala graduata.

### Approvazione per un'ampia gamma di indicazioni.<sup>[11]</sup>

#### Nivestim® è indicato per:<sup>[11]</sup>

- la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica per tumori maligni (con eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche);
- la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a elevato rischio di neutropenia grave prolungata;
- la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico;
- la somministrazione a lungo termine di filgrastim al fine di incrementare i livelli di neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata di eventi correlati all'infezione nei pazienti (pediatrici o adulti) con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica;
- il trattamento della neutropenia persistente in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato.

## Impegno per la ricerca continua

Nell'ambito dell'impegno preso da Hospira nel piano di gestione del rischio nei confronti delle autorità regolatorie, sono stati avviati diversi studi di sorveglianza post-marketing al fine di garantire la sicurezza e l'efficacia dei farmaci. Per quanto concerne Nivestim® attualmente si annoverano:

### STUDIO PUBBLICATO

NEXT

### STUDIO COMPLETATO

VENICE

### STUDI IN CORSO

VISTA

HOME

## STUDIO PUBBLICATO

### NEXT

#### Tolérance de Nivestim chez les patiEnts traités par une chimiothérapie anticancéreuse cytotoXique en praTique courante<sup>[12]</sup>

*(Tollerabilità di Nivestim in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica antitumorale nella pratica clinica)*

#### Obiettivo primario

Valutare il profilo di sicurezza di Nivestim®.

#### Obiettivi secondari

- Caratteristiche dei pazienti.
- Efficacia di Nivestim®.
- Schemi di utilizzo di Nivestim®.
- Conoscenza di Nivestim® tra i clinici.

#### Disegno dello studio e metodi

- Studio di fase IV, multicentrico, prospettico, longitudinale, osservazionale.
- >2.000 pazienti adulti sottoposti a chemioterapia (CT) citotossica in Francia.
- Inclusi i tumori solidi e le neoplasie ematologiche.
- Pazienti trattati con Nivestim® a fini curativi o profilattici.
- Dati raccolti in tre occasioni: 1) alla visita iniziale per l'inclusione nello studio, 2) alla visita di follow-up dopo 1 mese, 3) a completamento della CT (follow-up massimo di 6 mesi).
- Dosaggio di 5 µg/kg/die (EV o SC).

#### Endpoint primario

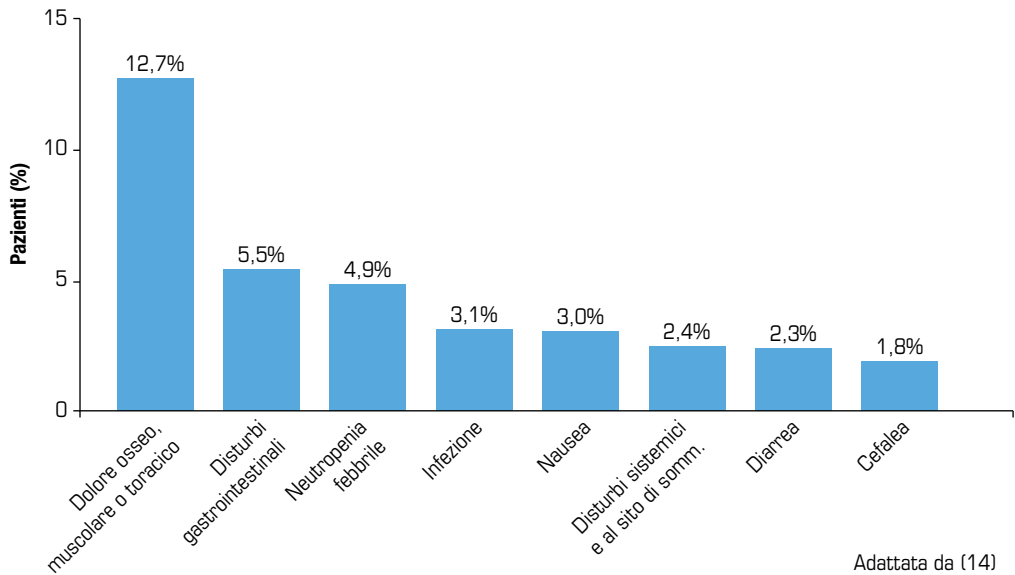
Raccolta dati su eventi avversi (EA) intesi come tutti gli EA riportati dai pazienti e l'incidenza di ricoveri ospedalieri, oltre alla loro motivazione.

#### Risultati<sup>[13,14]</sup>

- La maggioranza dei pazienti (98,2%) assumeva Nivestim® per profilassi.
- Il 20,4% dei pazienti ha riportato ≥1 EA.
- Gli EA sono stati riscontrati più frequentemente nei pazienti affetti da:
  - leucemia acuta (40,0%)
  - linfoma (21,9%)
  - tumori solidi (21,1%).

- Il 12,7% dei pazienti ha riferito dolore osseo, muscolare o toracico.
- Il 7,5% dei pazienti è stato ricoverato per neutropenia febbrile e/o infezioni.

**Figura 1. Eventi avversi più frequenti**



- La durata media del ricovero ospedaliero per neutropenia febbrile e/o infezioni dopo il primo ciclo di CT è stata di  $8,7 \pm 10,9$  ( $\pm$ DS) giorni.
- Complessivamente, il 4,7% dei pazienti ha avuto  $\geq 1$  riduzione della dose di CT e per il 7,4% vi è stato un ritardo nella somministrazione della CT dovuto a neutropenia febbrile e/o infezioni.

## Conclusioni<sup>[13-15]</sup>

- Nivestim® è risultato efficace e ben tollerato in ambito sia profilattico sia curativo nei pazienti sottoposti a CT per tumori solidi e per neoplasie ematologiche.
- Nivestim® rappresenta un'opzione alternativa per la profilassi o il trattamento della neutropenia indotta da CT.

## STUDIO COMPLETATO

# VENICE

## Verträglichkeit von Nivestim unter zytotoxischer Chemotherapie in der Behandlung malingen Erkrankungen<sup>[12]</sup>

*(Compatibilità di Nivestim nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia citotossica)*

### Obiettivo primario

Valutare il profilo di sicurezza di Nivestim®.

### Obiettivi secondari

- Caratteristiche dei pazienti.
- Efficacia della terapia con Nivestim®.
- Schemi di utilizzo di Nivestim®.
- Conoscenza di Nivestim® tra i clinici.

### Disegno dello studio e metodi

- Studio di fase IV, multicentrico, prospettico, longitudinale, osservazionale.
- >400 pazienti adulti sottoposti a chemioterapia (CT) citotossica in Germania.
- Inclusi i tumori solidi e le neoplasie ematologiche.
- Pazienti in trattamento con Nivestim® a fini curativi o profilattici.
- Dati raccolti in tre occasioni: 1) alla visita iniziale per l'inclusione nello studio, 2) alla visita di follow-up dopo 1 mese, 3) a completamento della CT (follow-up massimo di 6 mesi).
- Dosaggio di 5 µg/kg/die (EV o SC).

### Endpoint primario

Raccolta dati su eventi avversi (EA) intesi come tutti gli EA riportati dai pazienti e l'incidenza di ricoveri ospedalieri, oltre alla loro motivazione.

**Stato attuale:** studio completato a Dicembre 2013.

## STUDIO IN CORSO

**VISTA****Use of Biosimilar Nivestim to Prevent Chemo-induced Neutropenia.  
Real Life Study<sup>[16,17]</sup>**

*(Usò di Nivestim filgrastim biosimilare per prevenire la neutropenia indotta da chemioterapia. Uno studio di real-life)*

**Obiettivo primario**

Descrivere un profilo dell'uso di Nivestim<sup>®</sup> nella profilassi primaria o secondaria in contesti clinici reali.

**Obiettivi secondari**

- Descrivere la tollerabilità generale.
- Descrivere i profili dei pazienti.
- Descrivere le variazioni della chemioterapia (CT) in termini di intensità di dose e durata dei cicli.
- Registrare le esperienze dei pazienti durante il trattamento.
- Descrivere l'incidenza di neutropenia e neutropenia febbrile.

**Disegno dello studio e metodi**

- Studio di coorte, multicentrico, prospettico, longitudinale, osservazionale.
- Si stanno arruolando pazienti adulti (circa 2.000 pazienti) con tumori solidi trattati con CT in Francia.
- I pazienti riceveranno Nivestim<sup>®</sup> a fini di profilassi.
- I dati saranno raccolti in tre occasioni: 1) alla visita iniziale per l'inclusione nello studio, 2) alla visita di controllo durante il primo ciclo di CT e dopo il primo ciclo di trattamento con Nivestim<sup>®</sup>, 3) al controllo finale dopo l'ultimo ciclo di CT o dopo 16-18 settimane dall'inclusione.
- I dati saranno raccolti utilizzando il Questionnaire of Patient Observation.

**Analisi dell'obiettivo primario**

Schemi di utilizzo, complessivi e per sottogruppi (in contesto adiuvante e metastatico). Motivazioni dell'oncologo al momento di intraprendere la profilassi con Nivestim<sup>®</sup>.

**Stato attuale:** è attualmente in corso il reclutamento dei pazienti.



## STUDIO IN CORSO

# HOME

## Home Administration of Nivestim in the Primary Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia<sup>[18]</sup>

*(Somministrazione domiciliare di Nivestim nella profilassi primaria della neutropenia febbrile indotta da chemioterapia)*

### Obiettivo primario

Valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti a somministrazione domiciliare di Nivestim® per la profilassi primaria della neutropenia indotta da chemioterapia (CT).

### Obiettivi secondari

- Valutare la soddisfazione dei pazienti in merito alla somministrazione domiciliare.
- Descrivere la tollerabilità e la sicurezza di Nivestim® nel contesto della somministrazione domiciliare.
- Valutare l'efficacia del trattamento nel contesto della somministrazione domiciliare.
- Valutare la compliance.

### Disegno dello studio e metodi

- Studio nazionale multicentrico, prospettico, osservazionale, non-interventistico, non-comparativo, a braccio singolo.
- Si stanno arruolando pazienti adulti (circa 500 pazienti) con tumori solidi o neoplasie ematologiche sottoposti a CT in Germania.
- I pazienti riceveranno Nivestim® a fini di profilassi.
- I dati saranno raccolti durante la visita di arruolamento nello studio e dopo ogni ciclo di CT fino a quando si saranno documentati 3 cicli di CT.
- Saranno raccolti sia i reperti clinico-laboratoristici sia i questionari compilati dai pazienti

### Endpoint primario

Caratterizzazione dei pazienti in termini di dati demografici e anamnesi medica relativa, tumore e dati chemioterapici, nonché dati clinici e laboratoristici antecedenti il trattamento con Nivestim®.

**Stato attuale:** è attualmente in corso il reclutamento dei pazienti.

## Bibliografia

1. Nivestim®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
2. Summary of opinion (initial authorisation). Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/001142/WC500075847.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001142/WC500075847.pdf) [Ultimo accesso Agosto 2015]
3. Waller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. *Onkologie* 2010;33:504-11
4. Neupogen® Singleject 30 MU. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
5. Granocyte® 13 milioni UI e 34 milioni UI. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
6. Ratiograstim®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
7. Tevagrastim®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
8. Biograstim®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
9. Zarzio®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
10. Filgrastim Hexal®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
11. Burnett B, Radic Krleža I. Stability of Hospira filgrastim following changes to thermal and photic storage conditions. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2011;17:50-7
12. Kamioner D, Fruehauf S, Maloisel F et al. Study design: two long-term observational studies of the biosimilar filgrastim Nivestim™ (Hospira filgrastim) in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia. *BMC Cancer* 2013;13:547
13. Maloisel F, Leprêtre S, Kamioner D et al. Safety of biosimilar filgrastim in patients undergoing neutropenia-inducing chemotherapy: NEXT study. Poster presentato al Journal of Clinical Oncology Conference: Palliative Care in Oncology Symposium, 2014, Boston, Stati Uniti
14. Leprêtre S, Maloisel F, Kamioner D et al. Safety of biosimilar filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing neutropenia-inducing chemotherapy: a subanalysis of the NEXT study. *Blood*. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH, 2014, San Francisco, Stati Uniti
15. Maloisel F, Leprêtre S, Kamioner D et al. Biosimilar filgrastim in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid

tumours: a sub-analysis of the NEXT study. Bone Marrow Transplantation. Conference: 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT, 2015, Istanbul, Turchia

16. Hospira Data on File. VISTA Study Gennaio 2014
17. ClinicalTrials.gov. Use of Biosimilar Nivestim™ to Prevent Chemo-induced Neutropenia. Real Life Study (VISTA). Verified May 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02454530> [Ultimo accesso Agosto 2015]
18. Hospira Data on File - Hospira Deutschland GmbH - NIS HOME. Giugno 2015

