

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO CONDIVISO PER LA PRESCRIZIONE/UTILIZZO DI ERITROPOIETINE A BREVETTO SCADUTO

Luglio 2014

Obiettivo:

Il presente documento, condiviso e sottoscritto dalle Direzioni sanitarie delle Strutture di ricovero e cura del territorio dell'ASL di Brescia, recepito dall'ASL di Brescia con Decreto n. 435 del 18.08.2014, individua i criteri di riferimento condivisi dai referenti specialisti delle strutture di ricovero e cura del territorio dell'ASL di Brescia per la promozione della prescrizione e utilizzo di eritropoietine a brevetto scaduto.

Destinatari:

L'attuale posizione di EMA e AIFA esclude la sostituibilità terapeutica automatica e l'intercambiabilità fra medicinali biologici di riferimento ("originators") e prodotti biosimilari, riservando la scelta fra queste due opzioni terapeutiche alla decisione clinica del medico specialista prescrittore.

In particolare per i pazienti già in trattamento con prodotti biotecnologici è necessario garantire la continuità di cura della terapia farmacologica senza sostituzione automatica del farmaco.

Sono pertanto destinatari elettivi del presente documento i malati per i quali deve essere avviata una nuova terapia con eritropoietine (pazienti "naive"), per i quali il ricorso a farmaci biosimilari diventa la scelta più appropriata per garantire la sostenibilità di un sistema che deve far fronte alla continua introduzione di nuove terapie ad alto costo.

Quadro regolatorio:

“Con il termine biosimilare viene indicato un medicinale simile ad un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell’Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. I medicinali biosimilari differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono la stessa sostanza biologica ma possono essere presenti differenze dovute alla loro natura complessa ed alle tecniche di produzione. Un biosimilare viene approvato quando è dimostrato che tale variabilità ed eventuali differenze non influiscano sulla sicurezza ed efficacia” (EMA/837805/2011 del settembre 2012).

Secondo gli attuali orientamenti regolatori in UE, un biosimilare e il suo prodotto di riferimento essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Le linee guida EMA richiedono che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la “biosimilarità” intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento attraverso “l’esercizio di comparabilità” ovvero l’insieme di una serie di procedure di confronto graduale che inizia con studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche) e prosegue con la valutazione della comparabilità non clinica (studi clinici non comparativi) e clinica (studi clinici comparativi).

Tutti i farmaci autorizzati devono essere chiaramente identificabili attraverso una denominazione commerciale approvata ed attraverso un numero di lotto, al fine di garantirne la tracciabilità.

I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Ogni azienda è tenuta a presentare un piano di gestione del rischio (EU-RMP), dove

esplicita il profilo di sicurezza del farmaco, delinea le modalità con cui continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che intende introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica. Ogni farmaco biosimilare sul mercato ha un EU-RMP in corso. L'autorizzazione all'immissione in commercio è comunque subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e di efficacia (PAES)

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie. Per motivi di sviluppo e di produzione del farmaco questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN. -La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci biologici in due modi:

- 1) possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perchè ad alto costo, più sostenibili e fruibili innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano la riduzione dei prezzi
- 2) i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, rendendo più accessibile l'innovazione terapeutica

Nel caso dei biosimilari per consuetudine ed analogia con i farmaci equivalenti la negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria del prezzo pari al almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco di riferimento. In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei farmaci equivalenti escludendo quindi la sostituibilità terapeutica automatica (cioè la pratica per cui il farmacista ha la facoltà, conformemente a norme nazionali e locali, di dispensare al posto del medicinale prescritto un farmaco equivalente senza consultare il medico prescrittore).

Di conseguenza la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore.

Criteri di riferimento condivisi:

- Area Nefrologica

Le controversie in ambito nefrologico riguardo all'utilizzo dei biosimilari sono date dal fatto che i biosimilari sono simili ma non uguali al farmaco biologico di riferimento, che vi sono pochi studi e breve osservazione (particolarmente in riferimento alla loro immunogenicità), che il loro utilizzo possa non portare a reali benefici ma solo a risparmio economico e che è possibile che necessitino di una dose aggiuntiva nel tempo.

L'utilizzo di biosimilari favorisce la sostenibilità economica del sistema.

Va, tuttavia, rispettato il criterio di non-sostituibilità per i pazienti già in trattamento sia con "originator" sia con "biosimilari".

Per i pazienti naïve, va definita la tipologia di prodotto preferibile:

a) short acting (eritropietine alfa, beta, teta, zeta, ecc)

b) long acting (darbepoietina e beta-eritropoietina peghilata).

La possibile ridotta tolleranza al dolore di particolari sottogruppi di pazienti (bimbi piccoli, polipatologici, anziani, diabetici, ecc.) potrebbe far orientare verso questi prodotti long acting.

In caso di scelta di una eritropoietina short acting, la prescrizione, ma solo per la alfa-eritropoietina, può rivolgersi a un "originator" o un "biosimilare". I dosaggi dei biosimilari sono identici a quelli degli originator.

Va favorito l'utilizzo di sistemi di protezione da ferite da punta (Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n. 19): a domicilio ridurrà i rischi per famigliari, mentre in caso di futuro trattamento emodialitico ridurrà i rischi a personale e altri pazienti.

Nella decisione clinica dovrebbe essere anche considerato:

a) per pazienti naïve ambulatoriali o in dialisi peritoneale o trapiantati di rene:

1) è consigliabile l'utilizzo di farmaci somministrabili per via sottocutanea a ridotta frequenza di somministrazione; accertarsi che questa possa essere attuata, dal paziente o da persona che lo assiste, in modo sicuro ed appropriato.

2) valutare, per farmaci con in atto programmi di sorveglianza postmarketing, se sia il caso di utilizzarli in pazienti particolarmente fragili o con patologie autoimmuni in atto.

3) rispettare le indicazioni di posologia e modalità di somministrazione per evitare di effettuare prescrizioni off-label.

b) nei pazienti naïve, già in emodialisi:

E' preferibile la somministrazione per via endovenosa; non esiste il problema del dolore all'iniezione; i rischi di anemia da anticorpi anti-eritropoietina sono quasi nulli per questa via di somministrazione con qualunque prodotto.

- Area Oncologica

L'incidenza di anemia nei pazienti affetti da neoplasia è stimata intorno al 40% dei casi. Nei pazienti in trattamento chemioterapico è superiore al 50% dei casi.

Le opzioni terapeutiche in caso di anemia clinicamente significativa sono la supplementazione di ferro (in caso di carenza documentata), le trasfusioni di emazie concentrate e gli agenti stimolanti l'eritropoiesi.

Le trasfusioni di emazie sono indicate solo per livelli di Hb inferiori a 8-9 gr/dl. Ci sono alcune limitazioni legate alle trasfusioni, nonostante lo screening rigoroso dei donatori e degli emoderivati, e le emotrasfusioni sono tuttora frequenti in molte nazioni, laddove in altre è considerato maggiormente l'utilizzo di agenti stimolanti l'eritropoiesi.

L'uso degli agenti stimolanti l'eritropoiesi ottiene una correzione più duratura dell'anemia ed è più conveniente per il paziente.

Numerosi agenti stimolanti l'eritropoiesi sono disponibili in Europa per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumori maligni e in trattamento chemioterapico: questi sono l'epoetina α , l'epoetina β , l'epoetina θ e la darbepoetina.

Le linee guida per la pratica clinica considerano tutti gli agenti stimolanti l'eritropoiesi equivalenti in termini di efficacia e sicurezza.

Un'epoetina α biosimilare é stata approvata dall'EMA (European Medicines Agency) nel 2007, così come un altro agente stimolante l'eritropoiesi, l'epoetin θ . Le dosi iniziali raccomandate sono 40.000 IU/ settimana per l'epoetina α originator e biosimilare, 30.000 IU/settimana per l'epoetina β , e 150 μ g per la darbepoetina settimanale oppure 500 μ g per la formulazione tri-settimanale.

Per ottenere l'approvazione da parte dell'EMA, un biosimilare deve dimostrare di essere comparabile al prodotto medicinale di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Il trattamento con epoetina α biosimilare ha dimostrato una risposta sui livelli di Hb simile a quanto osservato con l'epoetina α di riferimento in studi precedenti.

Nonostante la preoccupazione per un incrementato rischio di eventi tromboembolici, i dati disponibili suggeriscono che gli agenti stimolanti l'eritropoiesi sono efficaci quando utilizzati nell'indicazione approvata nei pazienti oncologici, con un profilo favorevole rischio/beneficio.

Alcune meta-analisi inoltre indicano che gli agenti stimolanti l'eritropoiesi hanno un effetto neutrale sulla sopravvivenza, quando utilizzati in accordo con le indicazioni approvate (pazienti con neoplasia maligna che stanno ricevendo un trattamento chemioterapico).

- Area Ematologica

Due sono gli ambiti ematologici di impiego dell' Epoetina, sostanzialmente differenti tra loro:

A. la terapia dell'anemia del paziente con neoplasia ematologica non mieloide (malattie linfoproliferative in senso lato e mieloma multiplo) in trattamento chemio-radioterapico (indicazione d'uso)

B. la terapia dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche (estensione d'uso secondo legge 648/96)

A. Terapia dell'anemia da chemioterapia

Si tratta di una terapia di supporto generalmente di durata limitata, essendo il periodo temporale corrispondente al trattamento citostatico, per la quale sono disponibili da anni consolidate linee guida ed aggiornate raccomandazioni

internazionali, prodotte sulla scorta di importanti metanalisi di studi condotti con "originators".

Nel paziente con linfoma non-Hodgkin, linfoma di Hodgkin e mieloma l'impiego di epoetina si è dimostrato vantaggioso in termini di correzione dell'anemia e qualità di vita rispetto al supporto trasfusionale eritrocitario, e non si sono rilevati effetti sfavorevoli significativi sulla progressione della neoplasia.

Le evidenze scientifiche di utilizzo dell'Epoetina biosimilare nel trattamento dell'anemia da chemio-radioterapia nel paziente ematologico confermano i dati di efficacia e sicurezza già documentati con gli "originators" e documentano un vantaggio in termini economici.

Pertanto l'uso di Epoetina biosimilare in questo ambito, con le indicazioni generali e secondo le modalità ben definite nelle raccomandazioni internazionali, è auspicabile in pazienti "naive", se accompagnato da un programma efficace di farmacovigilanza e se garantisce un reale risparmio di risorse economiche.

B. terapia dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche

L'anemia rappresenta la manifestazione clinica più frequente nelle mielodisplasie, essendo presente in oltre il 70% dei casi all'esordio e manifestandosi nella quasi totalità dei casi durante il decorso della malattia; oltre il 90% dei pazienti sviluppa nel tempo anemia trasfusione-dipendente.

Trattandosi di pazienti anziani (mediana d'età compresa tra i 72 e 75 anni), frequentemente affetti da multimorbilità e limitazioni funzionali, l'impatto dell'anemia sulla funzionalità generale e d'organo, nonché sulla qualità di vita, è determinante.

Nelle mielodisplasie "a basso rischio" l'Epoetina rappresenta un'alternativa al supporto trasfusionale in grado di migliorare o correggere l'anemia nel 40-70 % dei casi.

Recentemente, inoltre, è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza nei pazienti con mielodisplasia responsivi all'Epoetina rispetto ai pazienti non responsivi.

Nelle Sindromi Mielodisplastiche non è ad oggi disponibile alcuna documentazione scientifica a supporto della comparabilità clinica tra Epoetina originator e biosimilare ad eccezione di un recente lavoro retrospettivo su un numero limitato

di casi. L'uso di Epoetina biosimilare in questa patologia avviene di fatto in assenza di forti evidenze scientifiche, a fronte di recenti importanti evidenze di correlazione tra la risposta dell'anemia all'Epoetina e la sopravvivenza globale, per cui, nell'ambito delle Sindromi Mielodisplastiche "a basso rischio", l'Epoetina potrebbe assumere il ruolo di farmaco in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Nell'ottica di razionalizzazione delle risorse, considerando che la Mielodisplasia, pur rara, presenta un'incidenza in progressivo aumento, coincidente con l'invecchiamento della popolazione generale, è considerabile l'uso di Epoetina biosimilare in pazienti con Sindrome Mielodisplastica "a basso rischio" esclusivamente in pazienti "naive", adeguatamente informati come previsto dalla normativa (L.94/98), e nell'ambito di registri osservazionali che prevedano un programma di valutazione di outcome e di farmacovigilanza puntuale e capillare, con particolare attenzione ai casi di inefficacia.

Farmacovigilanza e gestione del rischio

Il programma di ricerca e sviluppo dei farmaci biosimilari è incentrato sulla dimostrazione della comparabilità rispetto al prodotto di riferimento (originator), attraverso un continuo e graduale "esercizio di comparabilità", che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimica e biofarmaceutica) e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi).

Tuttavia gli studi clinici pre-marketing sono tipicamente disegnati e dimensionati per valutare il grado di comparabilità del biosimilare rispetto ad "endpoints" di efficacia, mentre la valutazione del grado di comparabilità da un punto di vista della sicurezza, in particolare per quanto concerne le reazioni avverse rare non dose-dipendenti, necessita di ulteriore approfondimento a livello post-marketing nella reale pratica clinica.

La nuova normativa europea di farmacovigilanza (Direttiva 2012/84/EC, Regolamento 1235/2010, Regolamento di esecuzione 520/2012) stabilisce che

l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio ("Risk Management Plan", RMP). L' RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del biosimilare , tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale.

Gli RMPs delle eritropoietine biosimilari sono focalizzati in particolare sulle strategie di minimizzazione del rischio di immunotossicità, fra cui le reazioni avverse correlate alla formazioni di anticorpi anti-eritropoietine visti i precedenti casi di insorgenza di aplasia midollare pura della serie rossa (pure red cell aplasia, PRCA) legati alla somministrazione di eritropoietina per via sottocutanea. Inoltre sono previste misure per la gestione del rischio di tromboembolismo venoso, embolia polmonare e di altre reazioni avverse più comuni.

In questo scenario di massima attenzione alla rilevazione di nuovi segnali riguardanti possibili evoluzioni del profilo rischio/efficacia dei prodotti biosimilari, risulta di fondamentale importanza rafforzare i processi di segnalazione di sospette reazioni avverse, coinvolgendo a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, istituzioni.

Le singole segnalazioni spontanee di reazioni avverse sono da interpretare come possibili associazioni tra evento avverso e farmaco e non rappresentano una valutazione definitiva di correlazione, ma sono utili in quanto contribuiscono ad alimentare la banca dati europea Eudragilance, a livello della quale sono implementati algoritmi di analisi su dati aggregati in grado di rilevare segnali di allarme emergenti che necessitano approfondimento e indagini scientifiche formali attraverso studi di sicurezza post-marketing (PASS).

Lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco è infatti un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, porta agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio.

Qualora questi segnali dovessero essere confermati, essi potrebbero portare a richiedere l'implementazione di tutta una serie di misure regolatorie che possono andare dall'aggiornamento delle informazioni di sicurezza del prodotto biosimilare fino al ritiro effettivo dal mercato. In conclusione, la segnalazione di sospette reazioni avverse rimane uno strumento indispensabile per confermare il rapporto beneficio/rischio favorevole delle eritropoietine biosimilari nelle reali condizioni di impiego.

Sul sito www.aslbrescia.it nella sezione Operatori > Farmacovigilanza è disponibile la documentazione utile per facilitare il processo di segnalazione delle sospette reazioni avverse.

Riferimenti bibliografici

- **Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari**
- **EMA Concept Paper “Revision of the guideline on similar biological medicinal product” (CHMP/BMWP/572643/2011)**
- **EMA/CHMP/BMWP/42832/2005) EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues” (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)**
- **EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins” (EMA/CHMP/BMWP/301636/08)**
- **Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009**
- **Locatelli F, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant 2013;28:1346-1359.**
- **KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012;2:279-335.**



- Wilson J et al. "A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment". Health Technology Assessment, 2007; 11 (13)
- Glaspy J et al. "Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes". Br J Cancer 2010; 102: 301
- Rizzo JD et al. "American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer". Blood 2010; 116 (20): 4045
- Tonia T et al. "Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer". Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; Issue 12 Art. n° CD003407.
- Engert A et al. "Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: results of the randomized placebo controlled GHSG HD15EPO Trial". JCO 2010; 28: 2239.
- Aapro M et al. "Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer." Th Adv Med Onc 2012; 4 (3): 95
- Hellstrom-Lindberg E et al. "Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS". Best Practice & Res Clin Haem 2013; 26: 401
- Park S et al "Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience" Blood, 2008;111:574
- Greenberg P et al. "Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte-colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996)" Blood 2009; 114: 2393
- Castelli R et al "Biosimilar epoetin in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndrome improve anemia, quality of life, and brain function" Ann hemat 2014 DOI 10.1007/s00277-014-2070-8