

Deliberazione della Giunta Regionale 28 febbraio 2011, n. 51-1622

**Attuazione del Piano di rientro regionale. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica.**

A relazione dell'Assessore Ferrero:

Premesso che l'addendum al piano di rientro, approvato con D.G.R. n. 44-1615 del 28/02/2011, al capitolo 4.4. "Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica", prevede azioni ed obiettivi da adottarsi con apposita deliberazione entro il 28/02/2011.

Dai dati del Registro Regionale Dialisi e Trapianti (RPDT) risultano in Piemonte oltre 3000 pazienti in dialisi e circa 600 nuovi pazienti che iniziano ogni anno il trattamento sostitutivo.

Un'importante quota di pazienti in dialisi (80%) è trattata con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA), con un costo medio per paziente di 2000-2.300 €/anno e una spesa complessiva regionale stimata per il 2010 in 5,5 MLN €.

Un'opportunità di impiego razionale delle risorse nell'ambito del trattamento dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale (IRC) è rappresentata dalla recente immissione in commercio di farmaci biosimilari degli ESA, disponibili ad un costo inferiore del 30-40% rispetto ai farmaci "originatori".

I trattamenti con ESA biosimilari risultano ancora poco prescritti, in Piemonte come nel resto d'Italia (circa il 2% dei casi). In altri Stati europei (es. Germania) tali farmaci hanno, invece, raggiunto una consistente quota di mercato (40%).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l' Agenzia europea (EMA), raccomanda cautela nell'effettuare la sostituzione del farmaco biologico originatore con il biosimilare ed esclude la possibilità di sostituzione automatica. Per i pazienti di nuova diagnosi, invece, non vi sono motivi per consigliare cautela nell'utilizzo dei biosimilari, che rappresentano, pertanto, un'ulteriore opzione terapeutica.

Per favorire la progressiva estensione dell'impiego di biosimilari è stato costituito un gruppo di lavoro regionale (DD n. 61 del 28/01/2011 della Direzione Sanità) con l'incarico di predisporre, entro il 28/2/2011, un documento di indirizzo sull'uso degli ESA nei pazienti con IRC, come previsto nel programma attuativo del Piano di rientro e riqualificazione, di cui all'Accordo del 29/7/2010 tra Regione Piemonte e Ministro della salute e Ministro dell'economia e delle finanze per il perseguimento dell'equilibrio economico (D.G.R. n. 1-415 del 2/8/2010).

Considerato che sulla materia risulta "*in itinere*" un disegno di legge, e tenuto conto di quanto già indicato in proposito dall'AIFA e dalle società scientifiche, è stato predisposto il "Documento di indirizzo e raccomandazione sull'utilizzo in Regione Piemonte delle epoetine biosimilari nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica", allegato al presente atto per farne parte integrante.

Per un'adeguata attività di sorveglianza, sarà avviato per 24 mesi, sulla base delle specifiche che saranno fornite dalla Direzione regionale Sanità, il monitoraggio dei trattamenti con ESA in nefrologia, utilizzando i dati del tracciato regionale della distribuzione diretta dei farmaci ( D.G.R.

n. 61-13646 del 22/3/2010) ed il Registro Regionale di Dialisi e Trapianti (RPDT), nonché il Registro regionale dei Piani Terapeutici AIFA ed i flussi informativi delle prescrizioni in “Distribuzione in nome e per conto” da parte delle farmacie al pubblico.

Tutto ciò premesso,

la Giunta regionale,

vista la D.G.R. n. 1-415 del 2 agosto 2010;

vista la DD n. 61 del 28/01/2011;

vista la D.G.R. n. 61-13646 del 22/3/2010,

condividendo le argomentazioni del Relatore, con voti unanimi espressi nelle forme di legge,

*delibera*

- di approvare il “Documento di indirizzo e raccomandazione sull’utilizzo in Regione Piemonte delle epoetine biosimilari nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica”, allegato al presente atto per farne parte integrante;
- di monitorare, per un’adeguata attività di sorveglianza, i trattamenti con farmaci stimolanti l’eritropoiesi nei pazienti affetti da anemia secondaria a insufficienza renale tramite il File F e il Registro Piemontese Dialisi e Trapianti (RPDT), sulla base delle specifiche che saranno fornite dalla Direzione regionale Sanità.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte ai sensi dell’art. 61 dello Statuto e dell’art. 5 della L.R. n. 22/2010.

(omissis)

Allegato



#### PREMESSA

*Il Piano di rientro della Regione Piemonte, già approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), prevede, tra gli interventi di razionalizzazione della spesa farmaceutica ospedaliera, anche l'ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi (epoetine o ESA) nei pazienti con anemia secondaria ad insufficienza renale cronica (IRC).*

*Nell'ambito di tale categoria di farmaci sono ora autorizzati in commercio e disponibili alcuni prodotti "biosimilari". I biosimilari rappresentano un'importante opportunità di razionalizzazione della spesa farmaceutica pubblica dal momento che hanno un costo mediamente inferiore del 30-40% rispetto ai farmaci originatori.*

*Per la valutazione degli impieghi delle epoetine biosimilari nei pazienti con IRC è stato costituito, con Determinazione n. 61 del 28/01/2011, del Direttore regionale alla Sanità, un gruppo di lavoro con il compito di predisporre, entro il 28/02/2011, un documento di indirizzo per l'uso dei farmaci ESA nei pazienti con IRC. Il documento che di seguito si propone ha, pertanto, l'obiettivo di fornire agli operatori uno strumento per la scelta dei trattamenti con ESA in nefrologia coerente con l'impegno di appropriato utilizzo delle risorse pubbliche destinate alla Sanità.*

*Torino, febbraio 2011*

## **DOCUMENTO DI INDIRIZZO E DI RACCOMANDAZIONE SULL'UTILIZZO IN REGIONE PIEMONTE DELLE EPOETINE BIOSIMILARI NEI PAZIENTI CON ANEMIA SECONDARIA AD INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

### **CONSIDERAZIONI GENERALI SUI FARMACI BIOSIMILARI**

Sull'argomento sono necessarie alcune precisazioni, per evitare incomprensioni e ribadire la necessità di un corretto iter di monitoraggio di queste terapie. Tra i principali medicinali biotecnologici si possono annoverare farmaci antitumorali, per la cura di malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, per il diabete e per i difetti della coagulazione, farmaci utilizzabili nel trapianto per modulare la risposta immunitaria, farmaci ad azione ormonale (epoetine) , ecc.

Nello specifico, l'avvento dei farmaci biotecnologici, con l'introduzione delle molecole eritropoietiche (epoetine), ha determinato in nefrologia una rivoluzione nel trattamento dell'anemia uremica, eliminando la necessità per i pazienti di sottoporsi a continue trasfusioni.

Le linee guida dell' Agenzia europea (EMA) sui farmaci biosimilari prevedono l'individuazione di un "reference product" (*originator*), rispetto al quale il biosimilare deve dimostrare di essere comparabile, in termini biologici e molecolari, tramite studi originali di efficacia, sicurezza e qualità.

Per quanto concerne l'eritropoietina, l'EMA ha già emanato linee guida specifiche in cui sono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale biosimilare dell'*originator*. A differenza del generico chimico, che è identico al prodotto di riferimento, un biosimilare non è né può essere identico al prodotto di riferimento. Infatti, è un medicamento di origine biologica che è stato "prodotto" con la tecnica del DNA ricombinante. La biotecnologia non permette di ottenere un prodotto strettamente identico all'*originatore*. Questo giustifica le differenze di regolamentazione e di utilizzazione tra i farmaci generici e i biosimilari (*vedasi Tabella 1*).

Generico	Biosimilari
Origine chimica	<b>Origine biologica</b>
Stessa composizione qualitativa e quantitativa rispetto al farmaco di riferimento	<b>Stesse proprietà fisico-chimiche e biologiche rispetto all'originatore</b>
Stessa forma farmaceutica	<b>Stessa forma farmaceutica</b>
Bioequivalenza con il farmaco di riferimento dimostrato con studi di biodisponibilità	<b>Bioequivalenza con l'originatore dimostrata da studi preclinici e clinici</b>
Per tutte le indicazioni	Valutazione specifica in termini di qualità, sicurezza ed efficacia
Dossier "breve": farmacologico + studi di biodisponibilità	Dossier Completo: farmacologico, pre-clinico e clinico
Iscrizione su liste di trasparenza : possibilità di sostituzione	Non iscrizione nelle liste di trasparenza: non possibilità di sostituzione automatica

*Tabella 1*

In proposito il Ministero della Salute - Direzione dei farmaci e dei dispositivi medici (DGFDM/II/O/12278/I .8.d.d.)- con nota del 6 aprile 2007, ha espresso le proprie conclusioni, a seguito delle quali, sulla base di concordi pareri dell'AIFA e dell'ISS, il concetto di medicinale generico, e per definizione equivalente, non può essere applicato ai farmaci biologici e biotecnologici.

Concorde con questa conclusione è stato il parere del Consiglio di Stato alla Regione Molise in merito ad un quesito sull'applicabilità dell'equivalenza terapeutica tra farmaci, nel caso di acquisto di medicinali da parte di pubblici soggetti tramite gara: "*Diversamente dai prodotti di sintesi chimica, per i quali è predicabile una elevata replicabilità degli effetti e delle possibili controindicazioni, per i medicinali biotecnologici non vi è, allo stato, prova di un tasso accettabile di replicabilità del prodotto*".

La Società Italiana di Nefrologia nel maggio 2010 ha pubblicato sul suo sito una comunicazione su "Biosimilari - epoetina alfa: luci e ombre": dopo una disamina dei dati esistenti conclude che è al momento prudente limitare l'uso dei biosimilari dell'epoetina alfa ai soli casi di pazienti "drug naive" per i quali sia percorribile l'utilizzo della via endovenosa.

Pazienti con storia clinica complessa, specie se sottoposti a ripetuti tentativi terapeutici, non dovrebbero essere "sottratti" al trattamento in cui si siano stabilizzati. La comunicazione prosegue ricordando come sia *"importante conoscere la storia farmacologica dei pazienti, soprattutto a fronte di eventuali eventi avversi e per la valutazione dell'immunogenicità"*. Si tratta di aderire in pieno alla regola *"di non considerare i prodotti biosimilari intercambiabili con il farmaco di riferimento. Solo la tracciabilità del farmaco somministrato permetterà la corretta attribuzione di eventuali eventi avversi al farmaco stesso"*.

Il documento, inoltre, ribadisce che l'unico reale prescrittore è il nefrologo che ha in cura i pazienti e che redige il programma terapeutico scegliendo un preciso farmaco biologico o biosimilare.

Già nel 2007 la Società Francese di Nefrologia (*Recommandation d'utilisation des biosimilaires de l'Erythropoietine-EPO. Proposition de la Société de Néphrologie, de la Société Francophone de Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique*) aveva redatto un documento dove era preso in considerazione non solamente l'impiego del biosimilare dall'inizio (nei pazienti drug naive), ma anche come sostituzione di un originatore, con l'attenzione, in entrambi i casi, di garantire la tracciabilità e di conservare campioni di siero.

Uno dei parametri più rilevanti da tenere presente nei farmaci biologici è la sicurezza e in particolare l'immunogenicità, cioè la capacità, comune a tutti gli agenti biologici, di evocare reazioni immunitarie, che possono primariamente essere dirette contro la sostanza esogena ma anche, in uno stadio successivo, verso le stesse proteine endogene. L'immunogenicità degli agenti biologici dipende da numerosi fattori tra cui la qualità del composto (impurità, contaminanti), il processo di produzione, la durata del trattamento, la sede di somministrazione, il tipo di paziente (condizioni del sistema immunitario, profilo genetico).

La legislazione che regola l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci biosimilari è disciplinata da diverse linee guida, che analizzano in dettaglio i diversi aspetti del processo produttivo, di valutazione clinica e di caratterizzazione dell'immunogenicità. Per le eritropoietine ricombinanti deve essere dimostrata la comparabilità con il prodotto di riferimento in almeno due studi randomizzati e la disponibilità di dati di immunogenicità relativi a un periodo minimo di un anno.

Oltre alla stretta osservanza delle norme relative alle tecniche di produzione, il principale strumento per tenere sotto controllo il potenziale immunogenico dei prodotti biofarmaceutici è la farmacovigilanza, nell'ambito di un completo programma di *risk management*, in modo da attribuire gli effetti collaterali alla corrispondente molecola che li ha generati. Inoltre, i piani di

farmacovigilanza devono tenere conto del fatto che molte reazioni immunogeniche richiedono anni per svilupparsi.

Per quanto riguarda lo "switch" tra farmaco biotecnologico originario e biosimile, la posizione dell'AIFA è in sintonia con quella dell'EMA. Gli esperti concordano nel raccomandare cautela nell'effettuare la sostituzione e nell'escludere la possibilità della sostituzione automatica: solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all'uso di un biosimilare.

Per i pazienti di nuova diagnosi ("drug naive") non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimilare non possa essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all'*originator*. Al contrario, la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere.

Il motivo per cui tali farmaci non sono stati inclusi sino ad oggi nelle liste di trasparenza va ricercato nella difficoltà di stabilire la bioequivalenza mediante i metodi utilizzati per i farmaci di sintesi. E' poi particolarmente rilevante la necessità di acquisire ulteriori dati di efficacia e sicurezza su vasta scala. Avendo, infatti, a disposizione dati limitati al momento dell'approvazione è importante raccogliere, al pari degli altri farmaci, ulteriori informazioni nel periodo *post-marketing* attraverso le attività di farmacovigilanza.

Una differenza significativa fra originatori e biosimilari è il periodo di farmacovigilanza, minore nei biosimilari rispetto agli originatori data la più recente disponibilità di questi farmaci.

Come riportato sopra per i biosimilari le linee guida EMA prevedono l'attivazione di programmi specifici di farmacovigilanza.

Per la tracciabilità dei trattamenti si raccomanda che la prescrizione di un biosimilare non sia fatta sulla base del solo principio attivo o INN (***International Nonproprietary Name***).

E', infatti, fondamentale che i biosimilari possano essere identificati sulla base del nome commerciale o sull'INN, seguito dal nome dell'azienda che fabbrica il prodotto.

## **INDIRIZZI E RACCOMANDAZIONI**

Il gruppo di lavoro regionale ritiene che sia giustificata l'implementazione dei biosimilari nella pratica clinica nei pazienti con insufficienza renale cronica sotto il controllo clinico del nefrologo curante.

Si raccomanda in particolare il loro utilizzo endovena nei pazienti che iniziano la dialisi extracorporea (sia naive che quando già trattati nel predialisi con altri ESA). In quest'ultimo caso lo *switch* non è da considerarsi automatico ma va valutato con cautela e sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco come suggerito dall'EMA.

I criteri per stabilire le dosi iniziali e i target da raggiungere, gli indici di conversione da altri ESA, dopo l'ottimizzazione dello stato del ferro, sono quelli riportati dalle linee guida nazionali e internazionali e dall'AIFA.

### **MONITORIZZAZIONE: FINALITA' E STRUMENTI**

Per un periodo di 24 mesi è attuata la monitorizzazione dei dosaggi utilizzati, dei target raggiunti e degli effetti collaterali riscontrati. Sono previsti successivi indirizzi regionali relativamente a norme di conservazione dei campioni del campione di siero, specifiche per la compilazione del file F e archiviazione dei dati clinici.

Durante il periodo di monitorizzazione saranno effettuate valutazioni periodiche, con la raccomandazione di conservare un campione di siero prima di avviare l'uso dei biosimilari.

La monitorizzazione sarà effettuata con le modalità di seguito indicate:

1. compilazione del File F per i pazienti in trattamento emodialitico (dove la somministrazione o la distribuzione del farmaco è eseguita in modo diretto);
2. raccolta di alcune variabili cliniche e di laboratorio, utilizzando una apposita maschera approntata sull'attuale sistema del data base del registro regionale attivo presso il Centro Regionale Trapianti (CRT) a cui sono collegate sotto rete RUPAR tutte le Nefrologie della Regione. I dati da raccogliere per tutti i pazienti che utilizzano epoetine (stimabili in circa l'80% del pool di pazienti in trattamento dialitico) saranno i seguenti:
  - a) valore di emoglobina (g/dl) ;
  - b) peso del paziente
  - c) tipo di epoetina utilizzata
  - d) dose settimanale di epoetina
  - e) scheda segnalazione eventi avversi. Sarà comunque da inviare la apposita scheda di segnalazione all'AIFA.

Sulla base dei dati raccolti potrà essere calcolato il rapporto tra unità di epoetina/kg di peso / grammo di emoglobina. Potranno, altresì, essere eseguite tutte le elaborazioni statistiche sulle altre variabili disponibili e si potranno eseguire verifiche sui dati di centri che si discostino dalla media regionale con un meccanismo tipo AUDIT clinico;

3. la raccolta delle informazioni, obbligatoria per tutti i centri dialisi, sarà semestrale;

4. è raccomandata la puntuale compilazione del Piano Terapeutico secondo l'ultimo aggiornamento AIFA.

#### Note Bibliografiche

1. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs. Concern and opportunities. *Biodrugs* 2007; 21: 351-6.
2. Frank RG. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med* 2007; 357: 841-3.

3. Annex to guideline on similar biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins. London, U.K. European Medicine Agency, 2006.
4. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf)
5. Società Italiana di Farmacologia. Quaderni della SIF 2007; 10: 2-5. [www.sifweb.org/quaderni/sif\\_quaderni\\_10.pdf](http://www.sifweb.org/quaderni/sif_quaderni_10.pdf) (accesso verificato il 15/07/2008).
6. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 2005. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf) (accesso verificato il 15/07/2008).
7. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. Nephrology Dialysis Transplantation 2005; 20: 31-6.
8. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. Nephrology Dialysis Transplantation 2006; 21:17-20.
9. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol 2008; 19: 411-9
10. [http://www.sin-italy.org/Comunicazioni/altre\\_comunicazioni/2010/2010\\_05\\_03.asp](http://www.sin-italy.org/Comunicazioni/altre_comunicazioni/2010/2010_05_03.asp)
11. <http://www.soc-nephrologie.org/esociete/groupes/biosimilaires/index.htm>