

Percorsi terapeutici condivisi con le strutture ospedaliere del territorio provinciale in ambito oncologico e nefrologico per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci Biosimilari

BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Aree terapeutiche in Oncologia in cui è presente il corrispondente biosimilare del farmaco originator biotecnologico: utilizzo e regime di dispensazione.

Fattori di crescita leucocitari

Nell'area fattori di crescita leucocitari è presente il biosimilare della specialità medicinale GRANULOKINE (filgrastim). Questa specialità medicinale è indicata:

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.

Agenti stimolanti l'eritropoiesi (Epoetine)

Nell'area dell'epoietina è disponibile il biosimilare della specialità medicinale originator EPREX (Epoietina alfa), questa specialità medicinale può essere utilizzata per:

Il trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).

Per dettagli su dosi, schedule di somministrazione, indicazioni d'uso si consiglia di fare riferimento alle linee guida AIOM sulla gestione della tossicità ematopoietica in oncologia 2014 (www.AIOM.it)

Modalità di erogazione:

- distribuzione diretta delle strutture ospedaliere alla dimissione o in accesso ambulatoriale mediante rendicontazione in file 6 o f11;
- prescrizione medica e dispensazione tramite la farmacia.

Considerazioni generali sull'utilizzo dei farmaci biosimilari in oncologia

L'utilizzo dei farmaci biosimilari in pazienti oncologici è raccomandato nei soggetti naives, alla pari dei farmaci originator, per equivalenza in termini di efficacia e tollerabilità.

L'efficacia clinica e la sicurezza dei farmaci a lunga durata d'azione o long-acting (pegfilgrastim/ lipegfilgrastim, per i quali non sono ad oggi disponibili formulazioni biosimilari) sono da considerarsi sovrapponibili sia in profilassi primaria che secondaria a quella del filgrastim a somministrazione giornaliera. Pertanto l'uso di pegfilgrastim/ lipegfilgrastim, che ha costi più elevati a fronte di una monosomministrazione, può essere scelto per pazienti selezionati e critici (comorbidità scarsa compliance, tipologia di neoplasia...).

Anche per quanto riguarda la darbepoetina, gli studi clinici dimostrano sovrapponibile efficacia e sicurezza rispetto all'epoetina alfa; in questo caso, a differenza dei long-acting delle serie mieloide, la scheda e di somministrazione (settimanale) è la stessa dell'epoetine originator e biosimilari

E' auspicabile, sebbene non mandatoria, la continuità terapeutica per pazienti già in trattamento con un determinato farmaco, sia esso originator o biosimilare. Questo anche alla luce del fatto che i pazienti oncologici richiedono trattamento con questi farmaci per periodi limitati di tempo, a differenza di quanto avviene per le epoetine nel paziente nefropatico.

BIOSIMILARI IN NEFROLOGIA

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. E' tuttavia possibile prendere in considerazione lo shift da originators a biosimilari per la somministrazione in vena data la quasi assente immunogenicità della via di somministrazione e le esperienze consolidate in letteratura e anche in Lombardia. Possono quindi essere destinatari del trattamento i pazienti in trattamento emodialitico cronico che stanno utilizzando eritropoietine originators.

Le eritropoietine oggi disponibili possono essere divise in:

- a) short acting (eritropoietine alfa, beta, teta, zeta, ecc)
- b) long acting (darbepoietina e beta-eritropoietina peghilata).

Tra i biosimilari solo la zeta può essere somministrata sotto cute, non vi sono al momento biosimilari long acting

La popolazione nefrologica che può richiedere la terapia con eritropoietine può essere:

- a) ambulatoriale o in dialisi peritoneale o trapiantati di rene
- b) pazienti che iniziano o sono già in emodialisi:

Mentre nei pazienti in emodialisi la somministrazione in vena è agevole, questa non è attuabile nel gruppo a) che utilizza unicamente la via sottocutanea. Questa crea disturbo al paziente e in teoria dovrebbe essere utilizzata con la minor frequenza possibile. 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.

La somministrazione di eritropoietine biosimilari sottocute manca di esperienze consolidate che escludano la necessità di aumentare il numero di somministrazioni sottocutanee e quantifichino la % di aumento di consumo di farmaco rispetto ad un originator long acting

Indicazioni Operative per l'utilizzo dei biosimilari in nefrologia

Pazienti con MRC ricoverati in dimissione o ambulatoriali o in dialisi peritoneale o trapiantati di rene

Raccomandazioni:

- Utilizzare i biosimilari in pazienti naive
- AL MOMENTO utilizzabile SOLO ERITROPOIETINA ZETA
- La via di somministrazione SOLO SOTTOCUTE
- Si consiglia di utilizzarlo solo su pazienti CON ANEMIA IPORIGENERATIVA DI GRADO MODERATO CON Hb TRA 9 E 10 in modo da evitare il più possibile la necessità di più di una iniezione la settimana
- Controllare che l'utilizzo di farmaci somministrabili per via sottocutanea sia a ridotta frequenza di somministrazione; accertarsi che questa possa essere attuata, dal paziente o da persona che lo assiste, in modo sicuro ed appropriato.
- 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
- rispettare le indicazioni di posologia e modalità di somministrazione per evitare di effettuare prescrizioni off-label.

Pazienti che iniziano la emodialisi o sono già in emodialisi:

raccomandazioni:

- Pazienti preferibilmente naive ma è possibile lo shift
- Tutti i prodotti disponibili possono essere scelti
- 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.
- Gestione clinica
- La gestione clinica del paziente la scelta dei dosaggi e i target terapeutici seguono le linee guida della SIN

Segnalazione di reazioni avverse

Oltre agli eventi relativi alla abituale necessità di segnalazione di reazione avversa ai farmaci si raccomanda di segnalare alle farmacie dell'ASL e dei servizi di degenza e cura della nostra Provincia quando l'uso del biosimilare eritropoietina zeta comporti la necessità clinica di più di una somministrazione sottocute la settimana.

Il documento è stato condiviso negli specifici gruppi di lavoro interaziendali :

Nefrologi: Roberto Bellazzi Azienda Ospedaliera Pavia , Fabio Milanese Azienda Ospedaliera Pavia, Ciro Esposito Fondazione Maugeri Pavia, Carmelo Libetta IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Oncologi: Paolo Pedrazzoli IRCCS Policlinico San Matteo Pavia, Marco Danova Azienda Ospedaliera Pavia, Luigi Magnani Azienda Ospedaliera Pavia, Cristina Teragni Fondazione Maugeri Pavia, Chiara Picchi Istituto di Cura Città di Pavia

Farmacisti ospedalieri : Monica Calvi IRCCS Policlinico San Matteo Pavia, Ester Guarnone Policlinico San Matteo Pavia, Mariangela Lodi Azienda Ospedaliera Pavia, Cinzia Vaccaroli Azienda Ospedaliera Pavia, Pietro Vaccaroli Azienda Ospedaliera Pavia, Anna Losurdo Fondazione Maugeri Pavia, Laura Compagnoni Fondazione Maugeri Pavia, Tortorici Angela Istituto di Cura Città di Pavia

e presentato alla medicina generale in occasione di un incontro di approfondimento sulle tematiche di appropriatezza prescrittiva svoltosi il 4 dicembre 2014 presso la sede ASL Pavia.

Il Dipartimento Governo della rete Distrettuale e del Farmaco dell'ASL di PAVIA, supportando i clinici con le elaborazione dei dati e le analisi sui dati di patologia e di prescrizione e fornendo specifica formazione, ha coordinato e condotto i gruppi di lavoro.

Riferimenti bibliografici

PUD Asl Pavia, Prontuario unico alla dimissione condiviso Asl - Erogatori per la continuità H-T. scaricabile su www.asl.pavia.it/

Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari 2013

Linee guida AIOM: scaricabili alla pagina www.AIOM.it

Mikhail A, Farouk M. Epoetin biosimilars in Europe: five years on. *Adv Ther.* 2013;30:28-40.

Abraham I, MacDonald K. Clinical safety of biosimilar recombinant human erythropoietins. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:819-40.

Welte K. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:983-93.

Green MD, Koelbl H, Baselga J 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 Oncol.* 2003;14:29-35.

Glaspay J, Vadhan-Raj S, Patel R et al Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. J Clin Oncol. 2006;24:2290-7.

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)

Glaspay 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 biosimila erythropoiesisstimulating 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 erythropoetin and G-CSF: the GFM experience” Blood, 2008;111:574

Greenberg P et al. "Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoetin with or without granulocyte-colonystimulating 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