



DIEP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio (ex ASL Roma E)



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

Uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel trattamento dei pazienti con sindrome mielodisplastica (MDS) nel Lazio

Approfondimento del Gruppo di Lavoro sui FARMACI BIOSIMILARI
adottato dalla **Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)**

Aprile 2016

GRUPPO DI LAVORO REGIONALE FARMACI BIOSIMILARI ¹

DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI

Lorella Lombardozi, Alessandra Mecozzi - Area Politica del Farmaco, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

CLINICI INDIVIDUATI ALL'INTERNO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO

Alessandro Andriani, specialista in ematologia, ASL RM A; referente per il Lazio della Società Italiana di Ematologia

Salvatore Di Giulio, specialista in nefrologia, A.O. San Camillo Forlanini

Teresa Gamucci, specialista in oncologia, ASL Frosinone; coordinatore regionale A.I.O.M.

Antonio Gasbarrini, specialista in gastroenterologia, professore ordinario di Gastroenterologia, Policlinico Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore

Anna Kohn, specialista in gastroenterologia, A.O. San Camillo Forlanini

Andrea Mengarelli, specialista in ematologia, I.F.O.

Giovanni Minisola, specialista in reumatologia, A.O. San Camillo Forlanini; presidente della Società Italiana di Reumatologia

Maurizio Simmaco, specialista in biologia molecolare; professore ordinario di Biologia molecolare, Università La Sapienza

Guido Valesini, specialista in reumatologia, Policlinico Umberto I; professore ordinario di Reumatologia; Direttore della Scuola di specializzazione in reumatologia, Università La Sapienza

Germano Zampa, specialista in oncologia, ASL RM A

SEGRETERIA SCIENTIFICA DEL GRUPPO DI LAVORO

Antonio Addis, Laura Amato, Monica Pirri, Francesco Trotta - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

Rita Denaro, Area Politica del Farmaco, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

(1) Determinazioni della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria del Lazio nn. G05686 del 12/05/2015, G07923 del 26/06/2015, G08694 del 13/07/2015

Conclusioni del Gruppo di lavoro sui biosimilari

Sulla base delle evidenze raccolte e discusse durante le fasi istruttorie condotte dal Gruppo di lavoro viene approvata all'unanimità la seguente conclusione:

- L'uso dei biosimilari nei pazienti con sindrome mielodisplastica (MDS) è ammesso in Italia ai sensi della L. 648/96.
- Le poche evidenze disponibili non suggeriscono una differenza in termini di efficacia e sicurezza dei biosimilari verso gli originators in questa specifica sottopopolazione;
- Al pari di altri contesti italiani, va sostenuto l'uso del biosimilare nelle MDS, in particolare nei pazienti incidenti e prevedendo una sorveglianza prospettica su efficacia e sicurezza anche utilizzando le infrastrutture già presenti a livello regionale (GROM-L).
- È opportuno prevedere una valutazione annuale dei dati prospettici.

Conclusioni della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa)

La Commissione Regionale del Farmaco del Lazio (CoReFa), sulla base dell'istruttoria riguardante l'uso appropriato degli ESA nel trattamento dei pazienti con sindrome mielodisplastica (MDS) nel Lazio, concorda con le conclusioni del Gruppo di Lavoro sui biosimilari.

Viene pertanto ritenuto che l'uso dei biosimilari nella MDS è ammesso in Italia ai sensi della Legge 648/96.

Inoltre, al pari di altri contesti italiani, la CoReFa ritiene che vada sostenuto l'uso del biosimilare nelle MDS, in particolare nei pazienti incidenti.

È necessario prevedere una sorveglianza prospettica su efficacia e sicurezza anche utilizzando le infrastrutture già presenti a livello regionale (GROM-L).

È opportuno prevedere una valutazione prospettica annuale dei dati di utilizzo degli ESA in questa indicazione. A tal proposito, viene ritenuto necessario inserire la MDS tra le diagnosi per l'erogazione degli ESA nell'ambito dei PT online.

Il presente documento ha l'obiettivo di illustrare il percorso seguito dal Gruppo di lavoro sui biosimilari e approvato dalla Commissione Regionale sul Farmaco per approfondire l'appropriatezza d'uso degli agenti eritropoietici (ESA) nel trattamento dei pazienti con sindrome mielodisplastica (MDS) della regione Lazio.

Gli elementi considerati per la preparazione dell'istruttoria sono stati i seguenti:

- 1) analisi dei farmaci autorizzati e delle rispettive indicazioni terapeutiche;
- 2) analisi dei dati di utilizzo degli ESA e confronti intra- e inter-regionali;
- 3) dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali gli ESA sono indicati;
- 4) analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa degli ESA.

1) Analisi dei farmaci autorizzati e delle rispettive indicazioni terapeutiche.

Gli ESA, pur non essendo formalmente autorizzati per il trattamento dell'anemia nella MDS, sono utilizzati off-label da molti anni per questo gruppo di pazienti. In Italia, le epoetine alfa, beta e zeta rientrano tra i farmaci il cui utilizzo off-label è interamente rimborsato dal SSN sulla base delle evidenze disponibili attraverso la legge 648/96^{1,2,3,4}.

La legge 648/96 prevede che tutti i farmaci per essere rimborsati dal SSN per indicazioni non autorizzate devono soddisfare il criterio secondo cui devono essere disponibili risultati di studi clinici di fase seconda.

Come noto, per l'epoetina alfa sono disponibili inoltre farmaci biosimilari quali Binocrit, Abseamed e Retacrit (epo zeta è un biosimilare di epo alfa), dei quali in particolare Binocrit e Retacrit sono al momento autorizzati anch'essi ai sensi della L. 648/96 nelle MDS^{5,6}.

Nonostante vi sia una maggiore tendenza a usare anche altri ESA (darboepoetina, CERA e epoetina teta) nelle MDS, è opportuno tenere presente che, ad oggi, il loro uso in Italia non è autorizzato ai sensi della L. 648/96.

Da quanto premesso, appare chiaro come nel trattamento dell'anemia nelle MDS i clinici nel prescrivere un ESA possono scegliere una qualunque delle specialità a base di epoetina alfa (sia come originator che come biosimilari Binocrit, Abseamed), beta o zeta (tabella 1).

2) Analisi dei dati di utilizzo degli ESA e confronti intra- e inter-regionali.

Non sono molti i dati correnti disponibili relativi all'uso delle epoetine nelle MDS e non c'è un flusso informativo dedicato nella regione Lazio.

Tuttavia, un articolo recente riporta una analisi descrittiva dell'uso di ESA in 4 Regioni o ASL italiane dalla quale emerge che le MDS rappresentano un setting limitato, visto che meno del 2% del totale dei pazienti che iniziano un trattamento con ESA è rappresentato dal setting delle MDS⁷; infatti sono solo 706 pazienti con MDS rispetto ad un totale di 41.286 pazienti utilizzatori incidenti di ESA per tutte le condizioni (22.578, 54.7%, sono pazienti incidenti di ESA nel setting nefrologico e 18.002, 43,6%, sono pazienti incidenti di ESA nel setting oncologico). Inoltre, di tutti i pazienti che iniziano a usare ESA per le MDS, l'11,5% inizia il trattamento con un biosimilare.

Da quanto disponibile dai dati aggregati di monitoraggio della L. 648/96 (peraltro solo parziali) sembrerebbe che nel 2014 i biosimilari siano stati usati in circa il 3% dei pazienti con MDS.

E' opportuno tenere presente che, a differenza dei setting classici di uso degli ESA, nelle MDS sono utilizzati dosaggi molto elevati. Infatti, nel caso dell'epoetina alfa si parte da dosaggi settimanali di 30.000-40.000 UI fino a dosaggi maggiori che arrivano a 60.000-80.000 UI. Tali dosaggi risultano più alti, rispetto a quelli utilizzati in nefrologia o oncologia, di circa 4-8 volte. Pertanto, nel caso di pazienti MDS che usano ESA è attesa una intensità d'uso maggiore (numero maggiore di DDD per utilizzatore/anno).

3) Dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali gli ESA sono indicati.

La MDS è una patologia che in letteratura ha un'incidenza annuale in Europa che varia tra 1 e 8 casi su 100,000 nella popolazione generale anche se esordisce tipicamente dopo i 70 anni, dove si registra un'incidenza di 35/100,000.

Nel Lazio, attraverso l'analisi dei dati raccolti da una rete dedicata alle MDS, già consolidata sul territorio regionale (GROM-L), sono state stimate circa 72 nuove diagnosi di MDS per anno (incidenza 1,2 per 100.000)⁸. Attraverso tale registro è stata condotta un'analisi sulle risorse sanitarie utilizzate da questa popolazione di pazienti (figura 1). Emerge che il costo complessivo di un paziente con MDS per il SSN è di circa 33.500 euro per paziente e si stima che il costo annuo per la regione Lazio relativo alla gestione della totalità dei pazienti con MDS residenti nel territorio, raggiungerebbe € 1,23 milioni.

La voce di costo che presenta il maggiore impatto sul costo complessivo dei pazienti è rappresentata dalle terapie ad alto costo (84,13%) (€ 28.146,41 per paziente), delle quali gli ESA sono la voce più rilevante 65,5% (€ 21.921 per paziente).

Figura 1. Costi globali per il SSN dei pazienti affetti da MDS

Variabile	Valore (%)
Trasfusioni	
RBC	4.606,32 (13,77%)
PLT	43,43 (0,13%)
Totale trasfusioni	4.649,75 (13,90%)
Terapie alto costo	
Azacitidina	4.563,43 (13,64%)
Lenalidomide	1.661,59 (4,97%)
Eritropoietina	21.921,38 (65,52%)
Totale terapie alto costo	28.146,41 (84,13%)
Complicanze infettive	
Ricovero ordinario	637,38 (1,91%)
Antibatterici	20,57 (0,06%)
Antivirali	0,44 (0,001%)
Antifungini	1,11 (0,003%)
Totale complicanze infettive	659,50 (1,97%)
Totale paziente	33.455,65 (100%)

RBC: globuli rossi; PLT: piastrine

4) Analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa degli ESA.

- Evidenze che hanno portato all'inserimento di epoetine alfa in L. 648/96

Dai dati in circolazione, emerge che l'evidenza ritenuta sufficiente per introdurre l'epoetina alfa nella lista dei farmaci off-label rimborsabili dal SSN nel 2000 era costituita da 2 studi RCT (controllati con placebo) su una popolazione limitata (tabella 2).

- Efficacia e sicurezza comparativa tra ESA diversi nella MDS

Le revisioni sistematiche condotte vanno nella direzione che gli ESA hanno esiti positivi nel breve periodo (aumento dei livelli Hb, riduzione delle trasfusioni) nei pazienti con MDS^{9,10}.

Tuttavia gli studi inclusi nelle meta-analisi erano, di norma, verso placebo (poca o nulla la presenza di studi testa a testa tra diversi ESA); non sono noti gli effetti su esiti robusti a lungo termine (sopravvivenza) né differenze in termini di sicurezza. Inoltre, le revisioni sistematiche condotte non riportano i biosimilari o si concentrano solo su alcuni tipi di ESA.

Di recente, nel 2015, è stato pubblicato un primo confronto retrospettivo tra originatore Epo alfa e biosimilare su un campione di 92 pazienti con MDS che mostra una sostanziale sovrapponibilità di efficacia tra originatore e biosimilare¹¹. Mancano revisioni sistematiche aggiornate sull'efficacia e sicurezza comparativa tra ESA diversi nella MDS.

Conclusioni del Gruppo di lavoro sui biosimilari

- L'uso dei biosimilari nei pazienti con MDS è ammesso in Italia ai sensi della L. 648/96.
- Le poche evidenze disponibili non suggeriscono una differenza in termini di efficacia e sicurezza dei biosimilari verso gli originators in questa specifica sottopopolazione.
- Al pari di altri contesti italiani, va sostenuto l'uso del biosimilare nelle MDS, in particolare nei pazienti incidenti e prevedendo una sorveglianza prospettica su efficacia e sicurezza anche utilizzando le infrastrutture già presenti a livello regionale (GROM-L).
- È opportuno prevedere una valutazione annuale dei dati prospettici.

Bibliografia

- 1) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>
- 2) [http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/5A179F8E57332F55C1256E220034AFF8/\\$FILE/epoetine.pdf](http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/5A179F8E57332F55C1256E220034AFF8/$FILE/epoetine.pdf)
- 3) Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, Rose EH, Dugan MH, and the GM/EPO MDS Study Group. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2000;95:1175-1179.
- 4) Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized, double-blind, placebo controlled study with subcutaneous Recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998;103:1070-1074.
- 5) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ALL-3_ONCOEMATOLOGIA_set2015.pdf
- 6) <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/04/09/14A02778/sg>
- 7) Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, Tari DU, Troncone C, Fontana A, Ientile V, Gini R, Santoro D, Santarpia M, Genazzani A, Uomo I, Pastorello M, Addario WS, Scondotto S, Cananzi P, Caputi AP, Trifirò G. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):275-84. doi: 10.1007/s40259-015-0132-7.
- 8) http://www.regione.lazio.it/binary/rl_farmaci/tbl_contenuti/Risultati_Progetti_Farmacovigilanza_2012_2015.pdf
- 9) Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008 Jul;87(7):527-36. doi: 10.1007/s00277-008-0450-7.
- 10) Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007 Oct;12(10):1264-73.
- 11) Giordano G, Mondello P, Tambaro R, Perrotta N, D'Amico F, D'Aveta A, Berardi G, Carabellese B, Patriarca A, Corbi GM, DI Marzio L, Licianci A, Berardi D, DI Lullo L, DI Marco R. Biosimilar epoetin α is as effective as originator epoetin- α plus liposomal iron (Sideral®), vitamin B12 and folates in patients with refractory anemia: A retrospective real-life approach. *Mol Clin Oncol*. 2015 Jul;3(4):781-784. Epub 2015 Apr 29.

Tabella 1. Analisi delle indicazioni terapeutiche degli ESA ⁽¹⁾ autorizzati nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche ai sensi della legge 648/1996

	Principio attivo, <i>nome commerciale</i>							
	epoetina alfa (Eprex)	Epoetina alfa (Abseamed)	epoetina alfa (Binocrit)	epoetina zeta (Retacrit)	epoetina teta (Eporatio)	epoetina beta (Neorecormon)	darbepoetina alfa (Aranesp)	Metossipoli etilenglicole- epoetina beta (Mircera)
Trattamento delle sindromi mielodisplastiche	✓	NO	✓	✓	NO	✓	NO	NO
Provvedimento autorizzazione nelle MDS	G.U. 10/3/2000 n. 58		G.U. 9/4/2014 n. 83	G.U. 23/5/2011 n. 118		G.U. 10/3/2000 n. 58		

■ Originator □ Biosimilari

⁽¹⁾ ESA = agenti eritropoietici

Tabella 2. Descrizione degli studi a supporto dell'inclusione di epoetina alfa nella lista dei farmaci rimborsati dal SSN ai sensi della legge 648/96

Referenze	Disegno	Confronto	Popolazione	Tipo paziente	Esito	Conclusione
Rossi P et al, BJH 1998	RCT doppio cieco	Epo alfa vs placebo	87 pts (1:1)	MDS a basso rischio	Aumento dei livelli Hb/indipendenza da trasfusioni	"rHuEpo alone can be a useful and safe treatment of anaemia in MDS."
Thompson JA et al, Blood 2000	RCT doppio cieco	GM-CSF+Epo alfa vs GM-CSF+placebo	66 pts (2:1)	MDS	Aumento dei livelli Hb/indipendenza da trasfusioni	"Combination therapy with GM-CSF and epoetin alfa offers benefit over GM-CSF alone with respect to maintenance of hemoglobin levels and reduction of transfusion requirements in patients with MDS who have less than or equal to 500 mU/mL baseline endogenous erythropoietin levels"