

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO CONDIVISO PER LA PRESCRIZIONE/UTILIZZO DI FATTORI STIMOLANTI LE COLONIE GRANULOCITARIE (G-CSF) 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 fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) 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 fattori stimolanti la crescita granulocitaria (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 ad 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 Oncologica

I fattori di crescita della linea granulocitaria sono un supporto fondamentale per l'oncologo medico impegnato nel trattamento della citopenia da chemioterapia.

Il corretto utilizzo di tali farmaci sia a scopo profilattico che terapeutico ha un ruolo di primaria importanza nella riduzione della morbidità e mortalità da chemioterapia.

I fattori di crescita granulocitaria sono raccomandati nella profilassi primaria di pazienti che ricevono regimi chemioterapici ad alto rischio di neutropenia (20%).

La prescrizione di questi farmaci a scopo preventivo in caso di rischio moderato di neutropenia (10-20%) deve essere effettuata valutando la presenza di fattori di rischio indipendenti (età, comorbidità etc). L'eleggibilità del paziente al trattamento profilattico deve essere rivalutata ad ogni ciclo di terapia.

Situazioni aggiuntive in cui può essere presa in considerazione la profilassi secondaria sono: 1) una riduzione della riserva midollare dovuta a precedente radioterapia su >20% del midollo osseo, 2) infezione HIV

La profilassi primaria deve iniziare 24-72 ore dal termine della chemioterapia e la somministrazione quotidiana deve continuare sino al raggiungimento di una quota di neutrofili >1000/mL dopo il nadir. Nel caso si impieghi una formulazione peghilata, questa andrà somministrata in monosomministrazione tra le 24 e le 72 ore dopo il termine della chemioterapia.

La somministrazione dei fattori di crescita granulocitari è controindicata 48 ore prima la somministrazione del ciclo successivo di chemioterapia.

L'impiego di questi farmaci nella profilassi secondaria in pazienti che hanno avuto un episodio di neutropenia febbrile va effettuata nei casi in cui il mantenimento della dose (dose dei farmaci e cicli) può influenzare la prognosi dei pazienti.

L'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari non è raccomandato in caso di granulocitopenia febbrile di grado 4 in associazione alla terapia antibiotica.

L'uso può essere considerato in pazienti a maggior rischio di morbidità/mortalità allo scopo di ridurre la durata della neutropenia, il rischio infettivo, l'ospedalizzazione.

In questo contesto terapeutico l'attività di farmacovigilanza assume particolare rilevanza, in quanto risulta necessario rilevare nel "real world setting" l'efficacia e la sicurezza del biosimilare riportando attentamente gli eventi avversi, in particolare distinguendo tra quelli che si verificano nei pazienti in trattamento adiuvante e quelli che si presentano nei pazienti affetti da malattia metastatica.

- Area Ematologica

Due sono gli ambiti ematologici principali di impiego dei fattori di crescita granulocitaria (G-CSF) (indicazione d'uso):

- la terapia e la profilassi della neutropenia in corso di trattamento chemio-radioterapico
- la mobilizzazione di cellule staminali, autologhe o da donatore volontario, per il trapianto

L'uso di Filgrastim nella terapia della neutropenia da chemioterapia o post-trapianto è consolidato e di efficacia documentata.

Secondo le raccomandazioni prodotte nel 2007 dall'EMA, l'efficacia clinica del GCSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factors) biosimilare deve essere documentata attraverso la comparabilità con il G-CSF "branded" per l'indicazione "riduzione della durata della neutropenia da chemioterapia". La riduzione della durata rappresenta l'obiettivo primario, mentre l'incidenza di neutropenia febbrile, di infezioni e la dose cumulativa di G-CSF sono secondari.

Numerose evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza d'impiego del filgrastim biosimilare in questo ambito si sono rese disponibili negli ultimi anni. Considerando il breve periodo di osservazione dalla commercializzazione del prodotto biosimilare e le

potenziali differenze in termini di immunogenicità, pur in presenza di dimostrati non-inferiorità terapeutica e vantaggio economico, si ribadisce la necessità di prevedere un piano di "risk management" e farmacovigilanza, allo scopo di catturare gli eventi avversi seri rari (rottura splenica, anafilassi, "capillary leak syndrome") ed i casi di mancata efficacia, come raccomandato dall'EMA.

Secondo le indicazioni dell'EMA, il filgrastim biosimilare ha mantenuto l'indicazione della molecola "originator" nella mobilitazione di cellule staminali, autologhe o da donatore, in virtù dell'esercizio di comparabilità richiesto dall'EMA per estrapolazione dell'indicazione "riduzione della durata della neutropenia da chemioterapia": dal momento che il meccanismo d'azione per tutte le indicazioni licenziate si presume sovrapponibile, l'EMA prevede l'estrapolazione di efficacia una volta documentata la non-inferiorità per l'indicazione sopracitata.

Numerosi studi prodotti negli ultimi anni, hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del Filgrastim biosimilare come agente mobilizzante, sia in associazione alla chemioterapia che nel donatore sano, oltrechè nell'attecchimento post-trapianto.

Tuttavia diversi organismi scientifici hanno sollevato perplessità nell'impiego di Filgrastim biosimilare nella mobilitazione di cellule staminali nel donatore sano; pertanto, prudenzialmente al momento e sino a che non siano disponibili ulteriori evidenze, può essere preferibile l'utilizzo dell'originator nel donatore sano.

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 dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) biosimilari sono focalizzati in particolare sulle strategie di minimizzazione del rischio di sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS) in pazienti con tumore e in donatori sani, visti

i recenti casi di reazione avverse ad esito fatale. Inoltre sono previste misure per la gestione del rischio di leucocitosi, polmonite interstiziale 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 Eudravigilance, 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 dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) 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).
- EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005) EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues” (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005).
- European Medicines Agency (2006) - Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005).
- Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009.
- Aapro M et al. “2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors”. Eur J Cancer 2011; 47:8
- Shaw BE et al. “Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors: position of the World Marrow Donor Association”. Haemathol 2011; 96 (7): 942
- Liembruno GM et al. “Ethical issues and concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for mobilization of stem cells in normal donors.” Blood Transf 2012; 10:550
- Aapro M et al. “Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia.” J Oncol Pharm Practice 2011; 18 (2): 171