

**Direzione Regionale:** SALUTE E POLITICHE SOCIALI

**Area:** POLITICA DEL FARMACO

## DETERMINAZIONE

N. G01600 del 24/02/2016

Proposta n. 1245 del 04/02/2016

**Oggetto:**

Recepimento delle proposte avanzate dalla Commissione Regionale del Farmaco Co.Re.Fa. in merito alle "Linee di indirizzo per l'uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel Lazio".

**Proponente:**

Estensore	GIULIANI MARCELLO	_____
Responsabile del procedimento	GIULIANI MARCELLO	_____
Responsabile dell' Area	L. LOMBARDOZZI	_____
Direttore Regionale	V. PANELLA	_____
Protocollo Invio		_____
Firma di Concerto		_____

Oggetto: Recepimento delle proposte avanzate dalla Commissione Regionale del Farmaco Co.Re.Fa. in merito alle “Linee di indirizzo per l’uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel Lazio”.

**IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE SALUTE E  
POLITICHE SOCIALI**

SU PROPOSTA del Dirigente dell’Area Politica del Farmaco;

VISTA la L.R. del 18 febbraio 2002, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 “*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Decreto Commissariale U0003 del 2 settembre 2008 inerente “*Revisione del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale e protocolli terapeutici al fine del riallineamento della spesa farmaceutica ospedaliera agli obiettivi programmati*”;

VISTO il Decreto Commissariale U0074 del 23 settembre 2009 “*Indirizzi per la razionalizzazione della spesa farmaceutica ospedaliera*”;

VISTO il Decreto Commissariale del 29 marzo 2011, U0026 avente per oggetto “*Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale –PTOTR Testa Unico dicembre 2010*”;

VISTO il Decreto Commissariale del 13 giugno 2013 n.U0028 di Costituzione della Commissione per elaborazione e aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale –PTOR ed il successivo Decreto Commissariale di integrazione del 4 luglio 2013 n.U00304;

CONSIDERATO che al punto 4 del Decreto Commissariale del 29 marzo 2011, U0026 è stato dato mandato al Direttore della Direzione Regionale preposta di aggiornare, a seguito delle proposte avanzate dalla “Commissione”, il Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale tramite propri atti dirigenziali;

TENUTO CONTO delle determinazioni di aggiornamento al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 U0026 numeri B2657 del 8 aprile 2011, B3518 del 4 maggio 2011, B4414 del 6 giugno 2011, B5030 del 23 giugno 2011, B6171 del 29 luglio 2011, B8471 del 10 novembre 2011, B9212 del 1 dicembre 2011, B01353 del 7 marzo 2012, B02634 del 7 maggio 2012, B3198 del 29 maggio 2012, B04121 del 9 luglio 2012, B4812 del 30 luglio 2012, G01776 del 6.11.2013, G02681 del 20.11.2013, G00102 del 9 gennaio 2014, G00374 del 20 gennaio 2014, G06298 del 29 aprile 2014, G09307 del 27 giugno 2014, G13312 del 22 settembre 2014, G15638 del 5 novembre 2014, G 17541 del 4 dicembre 2014, G00326 del 21 gennaio 2014;

VISTO il Decreto del Commissario ad acta U00482 del 12 ottobre 2015 di Istituzione della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio Co.Re.Fa. e il successivo Decreto di integrazione U00497 del 26 ottobre 2015;

VISTA la Determinazione G12963 del 28 ottobre 2015 di Nomina dei componenti della Commissione Regionale del farmaco Co.Re.Fa. e la successiva Determinazione di integrazione G12708 del 10 novembre 2015;

TENUTO CONTO che la commissione Co.Re.Fa. si è insediata il giorno 4 novembre 2015 e si è riunita successivamente il 2 dicembre 2015 e 21 gennaio 2016 e che è stato redatto per ciascuna riunione un verbale che è depositato presso gli uffici regionali preposti;

CONSIDERATO che la Co.Re.Fa. nell'ambito delle riunioni ha inoltre proposto l'adozione delle "Linee di indirizzo per l'uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel Lazio" elaborate dal Gruppo di lavoro regionale farmaci biosimilari istituito con determinazione della Direzione regionale Salute e Integrazione sociosanitaria n. G05686 del 12 maggio 2015 e dalle successive determinazioni di integrazione G07923 del 26 giugno 2015 e G08694 del 13 luglio 2015;

RITENUTO, pertanto, necessario recepire le indicazioni fornite dalla Co.Re.Fa. come indicato nei verbali delle riunioni che si sono svolte il 4 novembre 2015, il 2 dicembre 2015 e il 21 gennaio 2016 i cui verbali si trovano agli atti presso l'ufficio regionale preposto;

Per quanto sopra esposto, che si ritiene integralmente accolto,

#### **DETERMINA**

Secondo le proposte avanzate dal Co.Re.Fa. si recepiscono le "Linee di indirizzo per l'uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel Lazio", che fanno parte integrante del presente provvedimento, elaborate dal Gruppo di lavoro regionale farmaci biosimilari istituito con determinazione della Direzione regionale Salute e Integrazione sociosanitaria n. G05686 del 12 maggio 2015 e dalle successive determinazioni di integrazione G07923 del 26 giugno 2015 e G08694 del 13 luglio 2015;

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. ed Ospedaliere, agli IRCCS, agli Ospedali Classificati, alle associazioni di categoria, agli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici e resa disponibile sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo [www.regione.lazio.it](http://www.regione.lazio.it) nel link dedicato alla Sanità.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio.

Il Direttore  
Dr. Vincenzo Panella



**DI EP / Lazio**

Dipartimento di Epidemiologia  
del Servizio Sanitario Regionale  
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL  
ROMA 1**



**REGIONE  
LAZIO**

## **Linee di indirizzo per l'uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel Lazio**

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

Gennaio 2016

## GRUPPO DI LAVORO REGIONALE FARMACI BIOSIMILARI <sup>1</sup>

### **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, Flavia Mayer, 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:

*Nell'ambito delle indicazioni autorizzate, l'uso di una qualunque delle specialità contenenti agenti eritropoietici (ESA) è considerato sovrapponibile dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia.*

### Linee di Indirizzo della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa)

*La Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa), sulla base dell'istruttoria riguardante l'uso appropriato degli ESA, concorda con le conclusioni del Gruppo di Lavoro sui biosimilari. Viene pertanto ritenuto che, nell'ambito delle indicazioni autorizzate (Tabella 1), l'uso di una qualunque delle specialità contenenti ESA è sovrapponibile dal punto di vista di efficacia e sicurezza.*

*La CoReFa concorda sul fatto che dall'analisi condotta non emergono particolari evidenze a sostegno della preferenza di uno degli ESA rispetto agli altri (incluso il biosimilare), diverse da quelle economiche o legate a singole e documentabili situazioni cliniche. Per tale ragione il fabbisogno di terapie con ESA può essere soddisfatto, indistintamente e con una quota non inferiore all'80% della richiesta, con uno dei principi attivi indicati nella Tabella 1. La rimanente quota (fino al 20%) è ritenuta sufficiente a garantire il trattamento delle situazioni cliniche eccezionali documentate.*

*Sulla base delle analisi e degli approfondimenti fatti dal GdL sui biosimilari, la CoReFa raccomanda che la Regione favorisca, tra questi principi attivi, l'uso del farmaco più vantaggioso, anche dal punto di vista economico, secondo l'indicazione terapeutica registrata. In questo modo sarà sicura di garantire, sulla base delle attuali conoscenze, lo stesso livello di efficacia e sicurezza per il paziente e al tempo stesso di favorire il risparmio delle risorse per il SSR.*

### Ulteriori Raccomandazioni della CoReFa

*Nell'ambito dell'approfondimento fatto dalla CoReFa, relativo alle presenti Linee di indirizzo, è emersa la necessità di raccomandare alle strutture di governo dell'Area Farmaceutica Regionale, la divulgazione e la presentazione dei risultati del lavoro svolto. In particolare, viene suggerito un coinvolgimento delle Direzioni Aziendali, delle strutture ospedaliere, anche quelle convenzionate, degli operatori sanitari e della medicina del territorio, al fine di favorire l'implementazione delle linee qui sopra indicate.*

## Introduzione

Il presente documento ha l'obiettivo di illustrare il percorso seguito dal Gruppo di lavoro sui biosimilari e dalla Commissione Regionale sul Farmaco per formulare le linee di indirizzo sull'uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nella pratica clinica della Regione Lazio.

Gli elementi considerati ai fini dello sviluppo delle linee di indirizzo 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

In Italia risultano commercializzate 8 specialità medicinali appartenenti alla classe degli agenti eritropoietici (ESA) (Tabella 1). In particolare, esistono 6 diverse formulazioni degli ESA: 1) l'epoetina alfa di cui esistono 2 biosimilari e 1 originator; 2) l'epoetina zeta che è un biosimilare dell'originator dell'epoetina alfa; 3) l'epoetina beta; 4) l'epoetina teta; 5) la darbepoetina alfa, ovvero la forma con un maggior grado di glicosilazione rispetto all'epoetina alfa; 6) la metossipoli-etilenglicole - eritropoetina beta (CERA), ovvero la forma peghilata dell'epoetina beta.

In generale, dall'analisi delle indicazioni autorizzate riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle specialità considerate, emerge che le 4 indicazioni dell'epoetina alfa originator sono perfettamente sovrapponibili a quelle dei biosimilari dell'epoetina alfa (quindi anche di epoetina zeta). Viene riportato di seguito il dettaglio dell'analisi comparativa degli ESA per ogni indicazione autorizzata.

#### a) *Trattamento sintomatico dell'anemia associata a insufficienza renale cronica.*

Limitando il confronto alla popolazione di pazienti adulti e anziani nell'indicazione al trattamento sintomatico dell'anemia associata a insufficienza renale cronica, si osserva che l'indicazione dell'epoetina alfa è del tutto sovrapponibile a quelle dell'epoetina beta, epoetina teta, darbepoetina alfa e del CERA.

Nel complesso della popolazione pediatrica, l'epoetina alfa (originatore e biosimilari), epoetina beta e la darbepoetina alfa sono indicati anche per la popolazione pediatrica, mentre epoetina teta e CERA non prevedono l'uso nei bambini (in tutte le fasce d'età) per questa specifica indicazione.

#### b) *Trattamento dell'anemia nei soggetti adulti che ricevono chemioterapia antitumorale*

Epoetina alfa e biosimilari hanno indicazioni interamente sovrapponibili e sono indicati in tutti i setting tumorali; epoetina beta, epoetina teta e darbepoetina alfa sono indicati solo nei pazienti con tumori non mieloidi, mentre CERA non è autorizzato all'uso in questa indicazione.

#### c) *Usi in pazienti che rientrano in programmi di pre-donazione autologa*

Solo l'epoetina alfa (originator e biosimilari) e l'epoetina beta sono autorizzati in questa popolazione di pazienti e le indicazioni all'uso risultano interamente sovrapponibili.



**DI EP Lazio**  
Dipartimento di Epidemiologia  
del Servizio Sanitario Regionale  
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL  
ROMA 1



REGIONE  
LAZIO

d) *Riduzione del fabbisogno di sangue allogeneo in pazienti soggetti a chirurgia elettiva maggiore in ortopedia.*

Solo epoetina alfa (originator e biosimilare) è autorizzata per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneo in questo sottogruppo specifico di pazienti. Non esistono differenze nelle indicazioni autorizzate tra originator e biosimilari.

Dal presente documento è escluso l'uso off-label degli ESA in indicazioni autorizzate ai sensi della legge 648 del 1996 e rimborsate dal SSR.

## 2) **Analisi dei dati di utilizzo degli ESA: confronti intra- e inter-regionali**

### a) *I dati italiani*

I dati italiani, estratti dal rapporto Osmed 2014, mostrano che nella classe degli ESA quasi il 54% della spesa e il 43% dei consumi (come DDD) è rappresentato da epoetina teta, epoetina beta, darbepoetina alfa e CERA. L'originatore dell'epoetina alfa rappresenta invece poco meno del 34% della spesa e quasi il 36% dei consumi, mentre una parte residuale in termini di spesa e consumo (12,4% e 21,1% rispettivamente) è lasciata ai biosimilari di epoetina alfa (Tabella 2).

Se si analizzano in dettaglio i dati nazionali dell'epoetina alfa e in particolare si effettua il confronto tra originator e biosimilare, emerge che i biosimilari di epoetina alfa rappresentano il 27% della spesa e il 37% dei consumi (Tabella 3).

L'analisi temporale mostra un costante e significativo aumento dei biosimilari di epoetina alfa a partire dal 2011 sia in termini di spesa che di consumi (Figure 1, 2).

### b) *Il confronto inter-regionale*

I dati delle diverse Regioni italiane (fonte: Ministero Salute - tracciabilità del farmaco, 2014) mostrano una evidente eterogeneità nei consumi di biosimilari e, in generale, delle diverse formulazioni disponibili di ESA.

In particolare, nel Lazio si registrano consumi di biosimilari molto bassi, attestati attorno all'8%, che sono molto distanti anche dalla media italiana dei consumi di biosimilari (che è di circa il 20%) (Figura 3). Da notare che sono ben 6 le Regioni in cui l'uso del biosimilare è oltre il 30% (Piemonte, Bz, Tn, Veneto, Toscana e Sicilia).

La quota di epoetina alfa originator usata nel Lazio, pari a circa il 40% dei consumi degli ESA, risulta essere nella media italiana dei consumi di epoetina alfa originator (Figura 3). Nel Lazio il consumo di altri ESA originator (diversi da epoetina alfa) risulta più elevato di circa il 10% rispetto alla media italiana; nelle regioni ritenute più virtuose (Piemonte, Bz, Veneto, ER e Toscana) il consumo di altri ESA originator non eccede, in media, il 30% dei consumi di ESA.

Se si analizzano i dati puntuali dei consumi, appare evidente come nella Regione Lazio la pratica clinica faccia registrare dei consumi di ESA quasi sovrapponibili a quelli della media italiana, anche se il dettaglio dei consumi assoluti mostra una maggiore quantità di altri ESA originator (Figura 4).

L'analisi dei costi medi delle DDD degli ESA evidenzia che nel Lazio il costo medio di una DDD è di oltre 4,5 euro, ovvero almeno il 25% in più rispetto alle regioni ritenute più virtuose (3,35 euro), nelle quali si registra anche un consumo assoluto inferiore di ESA (Figura 5).



### c) Il confronto intra-regionale

Sono stati analizzati i piani terapeutici (PT) elettronici di ESA disponibili dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2014. Includendo solo i PT relativi al setting nefrologico e oncologico si ottengono 10.040 PT prevalenti nel 2014 corrispondenti a 8764 pazienti. Di questi i PT incidenti (ovvero che hanno la prima prescrizione di ESA nel 2014) sono 4671 (che corrispondono in questo caso ai pazienti).

La variabilità intra-regionale riguardante tre diverse categorie di ESA (biosimilare, originatore EPO alfa e altri originatori) è stata analizzata complessivamente sui PT prevalenti e incidenti per struttura del prescrittore. Le analisi sono state ripetute anche sui due setting diversi (nefrologia e oncologia).

Sui PT prevalenti l'analisi della variabilità (complessiva) è stata limitata alle strutture che hanno prescritto più di 150 PT nel 2014 (quelle con meno di 150 PT sono state accorpate in categoria "Altro"; una ulteriore categoria è costituita dai PT degli assistiti provenienti da altre regioni). Nell'analisi per area terapeutica in nefrologia il limite è stato definito a 150 PT e in oncologia a 50 PT.

L'analisi complessiva dei PT incidenti è stata limitata alle strutture con 50 PT incidenti nel 2014; nei setting nefrologico e oncologico ci si è limitati a studiare la variabilità nelle strutture con più di 50 PT e più di 20 PT, rispettivamente.

## Risultati

### *Piani Terapeutici prevalenti*

L'analisi aggregata (nefrologia e oncologia) dei PT prevalenti nel 2014 conferma un uso decisamente residuale dei biosimilari all'interno della regione (6% dei PT) (figura 6). La variabilità per struttura mostra che solo 3 strutture prescrivono più del 10% di PT con biosimilari; la variabilità per struttura è rilevante per la prescrizione delle altre categorie di ESA (epo alfa originatore range 2%-49%; altri originatori range 25%-98%).

Solo nel setting nefrologico si registra a livello regionale un uso ancora più basso dei biosimilari (PT prevalenti 1,9%), e non si osserva una grossa variabilità per struttura tra proporzione di epo alfa originator e altri originator prescritti (figura 7). Una sola struttura che supera il 10% dei PT con biosimilare (e arriva a circa il 30%).

In oncologia i PT prevalenti mostrano un maggiore uso di biosimilari a livello regionale (13.7%) (figura 8). La variabilità qui è generalmente più elevata per struttura; ad esempio la variabilità dei PT con biosimilari varia tra 0% e 78.8% tra le strutture considerate.

### *Piani Terapeutici incidenti*

L'analisi dei PT incidenti nel 2014 (aggregata e per setting) mostra generalmente gli stessi pattern osservati nell'analisi dei PT prevalenti, pur con una maggiore tendenza all'uso dei biosimilari. Infatti nell'analisi aggregata i PT incidenti con biosimilare arrivano quasi all'8% (figura 9). L'analisi per setting mostra come la nefrologia faccia meno ricorso all'uso dei biosimilari nei nuovi utilizzatori (3.9%), rispetto all'oncologia, dove viene registrato un 14.4% di nuovi PT con biosimilare (figure 10,11).

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

#### a) *Malattia renale cronica*

In Italia è stato recentemente condotto lo studio CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Italian Health Examination Survey), su campioni rappresentativi della popolazione generale italiana di età compresa tra 35 e 79 anni, di 11 delle 20 Regioni italiane, 3 nel Nord, 3 nel Centro, 5 nel Sud e nelle Isole (Ministero della Salute. Relazione sullo stato sanitario del paese 2012-2013).

I dati preliminari dello studio CARHES evidenziano che la prevalenza di malattia renale cronica è 8,1% negli uomini (IC 95% 6,8-9,3) e 7,8% nelle donne (IC 95% 6,5-9,0).

La prevalenza di malattia renale cronica per macroaree geografiche mostra delle leggere differenze: al Nord 7,3% negli uomini e 7,8% nelle donne, al Centro rispettivamente 7,7% e 8,4%, al Sud e nelle Isole 9,2% e 7,4%.

In base a questi dati, nel nostro Paese, abbiamo 2,2 milioni di soggetti stimati con CKD, di cui 1,3 milioni di soggetti negli stadi precoci (I e II) e 860.000 negli stadi III-IV. Il profilo dei soggetti con CKD risulta essere caratterizzato da una costellazione di segni tipici della sindrome metabolica (ipertensione sistolica, dislipidemia, diabete ed obesità), da un'età più avanzata, da anemia e da prevalenza della malattia cardiovascolare (Conte G, et al. G. Ital Nefrol 2014).

#### b) *Anemia nei pazienti in chemioterapia antitumorale*

L'incidenza dei tumori stimata in Italia nel 2014 è di circa 366.000 nuovi casi di tumore maligno (approssimativamente 1000 al giorno), di cui circa 196.000 (54%) negli uomini e circa 169.000 (46%) nelle donne, oltre ai carcinomi della cute che per le loro peculiarità biologiche e cliniche e per la difficoltà di stimarne esattamente il numero (orientativamente circa 70.000 casi, 40.000 nei maschi e 30.000 nelle femmine) vengono conteggiati separatamente. La frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i carcinomi della cute) è in media di circa 7 nuovi casi ogni 1000 uomini ogni anno, un po' più di 5 casi ogni 1000 donne, quindi nel complesso circa 6 casi ogni 1000 persone.

Per quanto riguarda l'incidenza, in entrambi i sessi, si osserva ancora un forte gradiente geografico con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Più precisamente il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) è, per il totale dei tumori, tra gli uomini più basso del 14% al Centro e del 20% al Sud rispetto al Nord e del 10% e del 19% per quanto riguarda le donne (AIOM ed AIRTUM "I numeri del cancro in Italia", Roma, giugno 2014).

In Italia, considerando i dati di prevalenza al 2010, vengono stimate circa 2.250.000 persone (che rappresentano oltre il 4% della popolazione residente), che vivono avendo avuto una precedente diagnosi di tumore. Di tali soggetti, quasi 1.000.000 sono di sesso maschile (44%) e circa 1.250.000 sono di sesso femminile (56%).

Per quanto riguarda la prevalenza, si osserva una proporzione di pazienti oncologici rispetto alla popolazione totale residente del 4-5% al Centro-Nord e del 2-3% al Sud (AIOM ed AIRTUM "I numeri del cancro in Italia", Roma, giugno 2014).

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

##### a) Sintesi delle evidenze disponibili su ESA

###### Obiettivo

Valutare l'efficacia comparativa degli EPO (originator e biosimilari) nel trattamento dell'anemia in pazienti affetti da patologie renali croniche.

###### Metodi

Abbiamo ricercato sulle seguenti banche dati: CENTRAL, PubMed, Embase, fino all'11 Novembre 2015, revisioni sistematiche, RCT e CCT

che valutassero l'efficacia comparativa e la sicurezza delle epoetine (originator o biosimilari) in pazienti di età superiore ai 18 anni affetti da anemia dovuta a malattia renale cronica.

Gli esiti considerati sono stati per l'efficacia: livello di Hb, prevenzione delle trasfusioni, affaticamento, dispnea; per la sicurezza: mortalità per tutte le cause, mortalità per cause cardiovascolari, infarto del miocardio fatale o non fatale, ictus fatale o non fatale, trombosi vascolare, eventi cardiovascolari maggiori, malattia renale in stadio terminale.

Le misure di esito sono state analizzate calcolando il rischio relativo (RR) per ogni singolo studio, il livello di incertezza di ogni risultato viene espresso dagli intervalli di confidenza che sono stati calcolati al 95%.

L'eterogeneità statisticamente significativa tra gli studi è stata valutata con il test del Chi-quadro (Q) e del I-quadro (Higgins JPT, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2011). Se si ha un Q significativo ( $P < 0.05$ ) e I- di almeno il 50% vi è eterogeneità statistica.

I risultati dei singoli studi sono stati infine combinati attraverso meta-analisi, utilizzando un modello ad effetto random.

Infine, la qualità complessiva della prova è stata valutata utilizzando il metodo GRADE.

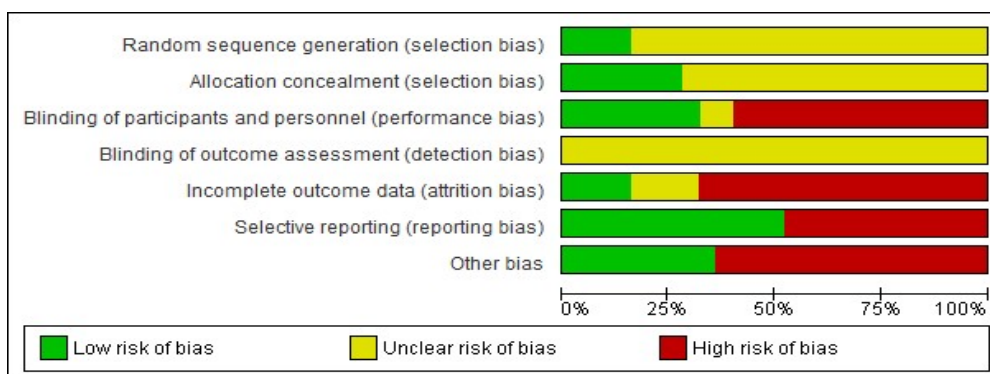
###### Risultati

Attraverso le strategie di ricerca abbiamo individuato sette revisioni sistematiche, una delle quali includeva 56 studi di cui 24 soddisfacevano i nostri criteri di inclusione (Palmer SC, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014). Abbiamo quindi ricercato gli studi primari pubblicati successivamente ed individuato 267 studi, 248 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e 19 sono stati reperiti in full text per una più dettagliata analisi. 11 studi sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione per disegno di studio (11 studi) e 2 per le misure di esito considerate.

In totale 30 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Tutti erano studi controllati randomizzati pubblicati tra il 2011 e il 2015, avevano una durata media di 9 mesi e sono stati condotti in quasi tutti i Paesi del mondo a parte l'Africa Centrale e del Nord. Il numero totale di pazienti inclusi era di 7843, 21/30 studi includevano pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale (3/21)

L'età media dei pazienti inclusi negli studi era molto variabile (da >20 a 84 anni).

La qualità degli studi inclusi è stata valutata utilizzando i criteri sviluppati dalla Collaborazione Cochrane (Higgins JPT, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2011) ed i risultati sono illustrati in figura riportata di seguito.



Per quanto attiene agli altri rischi di distorsione essi riguardano soprattutto la sponsorizzazione industriale: 22 studi erano sponsorizzati dall'industria e fra questi 15 riportavano che lo sponsor era coinvolto nel disegno dello studio e/o nell'analisi dei dati.

I confronti considerati nei 30 studi inclusi sono:

- Epoietina  $\alpha$  verso EPO biosimilare: 10 studi, 3160 pazienti, 10 esiti considerati
- Epoietina  $\alpha$  verso darbepoietina  $\alpha$ : 10 studi, 2338 pazienti, 11 esiti considerati
- Epoietina  $\beta$  verso methoxy polyethylene glycol-epoietina  $\beta$  : 3 studi, 332 pazienti, 4 esiti considerati
- Darbepoietina  $\alpha$  verso methoxy polyethylene glycol-epoietina beta: 6 studi, 1833 pazienti, 6 esiti considerati

Inoltre

- Epoietina  $\beta$  verso EPO biosimilare: 1 studio, 288 pazienti
- Epoietina  $\beta$  verso darbepoietina  $\alpha$  : 1 studio, 219 pazienti.

In complesso sono state effettuate 30 sintesi statistiche dei risultati (meta-analisi), l'unico risultato statisticamente significativo riguardava il confronto tra epoetina alfa verso darbepoetina alfa per l'esito trasfusioni e dava un risultato in favore della darbepoetina alfa. Per tutti gli altri esiti e confronti, non si sono riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza tra epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa, methoxy polyethylene glycol-epoetina beta e biosimilari EPO.

Gli studi inclusi sono di qualità bassa o moderata e pertanto ulteriori ricerche potrebbero modificare questi risultati.

In particolare, nel confronto tra Epoetina  $\alpha$  verso EPO biosimilare, i risultati sono i seguenti:

1. Livello di Hb: 3 studi, 1178 pazienti, MD 0.08 (IC 95% da -0.05 a 0.2);
2. Trasfusioni: 3 studi, 1823 pazienti, RR 0.73 (IC 95% da 0.44 a 1.21);
3. Affaticamento: 2 studi, 286 partecipanti, RR 0.49 (IC 95% da 0.18 a 1.32);
4. Dispnea: 2 studi, 794 partecipanti, RR 0.71 (IC 95% da 0.41 a 1.23);
5. Mortalità per tutte le cause: 8 studi, 2294 partecipanti, RR 0.94 (IC 95% da 0.52 to 1.70);
6. Mortalità per cause cardiovascolari: 2 studi, 657 partecipanti RR 0.54 (IC 95% da 0.22 to 1.34);

7. Infarto: 3 studi, 748 partecipanti, RR 1.22 (IC 95% da 0.50 a 2.99);
8. Ictus: 4 studi, 825 partecipanti RR 0.92 (IC 95% da 0.40 a 2.09);
9. Ipertensione: 5 studi, 1571 partecipanti RR 1.62 (IC 95% da 0.98 a 2.66);
10. Trombosi vascolare: 3 studi, 930 partecipanti, RR 1.67 (IC 95% da 0.32 a 8.85).

### *Conclusioni*

Sulla base dei risultati presentati, non emergono differenze in termini di efficacia e sicurezza fra i vari ESA (originator o biosimilari) considerati negli studi inclusi.

### *b) Studio eziologico su database regione Lazio*

#### *Quesito clinico*

Il profilo beneficio/rischio dei biosimilari di epoetina alfa è comparabile con altri ESA originatori quando somministrato ai pazienti naïve della pratica clinica corrente?

#### *Metodi*

È stato condotto uno studio osservazionale di coorte (record-linkage) nella regione Lazio nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2012 e il 31 dicembre 2014. I pazienti sono stati identificati attraverso i piani terapeutici elettronici (PT) per gli ESA. Per questo studio abbiamo definito come utilizzatori di ESA incidenti (proxy di pazienti naïve) tutti i soggetti che iniziano per la prima volta un PT per l'ESA. Solo i pazienti trattati in ambito nefrologico e oncologico sono stati inclusi.

I farmaci studio sono tutti quelli riconducibili alla ATC B03XA disponibili nel periodo. Abbiamo definito come biosimilari Abseamed<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup> e Retacrit<sup>®</sup> hanno dimostrato biosimilarità contro epoetina alfa originatore (Eprex<sup>®</sup>). Epoetina beta, epoetina teta, darbepoetina alfa, methoxypolyethyleneglycol-epoetina beta sono gli altri ESA originatori. In entrambe le aree cliniche i biosimilari sono stati confrontati con l'originatore di EPO alfa e con gli altri ESA originatori.

Gli esiti clinici considerati sono stati i seguenti: la mortalità per tutte le cause, la necessità di trasfusioni di sangue, gli eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico acuto, ictus o trombosi), discrasia ematica (anemia emolitica, anemia aplastica, altra anemia non specificata). È stato predefinito un esito globale composito (mortalità per qualsiasi causa o IMA o ictus o trombosi o trasfusione di sangue). Il follow-up per la valutazione degli esiti inizia dalla data di inizio PT e dura fino a 6 mesi per ogni paziente.

La fonte delle informazioni raccolte è rappresentata dai seguenti database regionali: registro PT, il registro di mortalità, dimissioni ospedaliere, prescrizioni farmaceutiche. Tutti i database erano collegabili attraverso un unico codice identificativo personale anonimo.

Cinque categorie di potenziali fattori di confondimento sono state considerate: le caratteristiche demografiche dei soggetti, livelli di emoglobina di base, la storia clinica precedente, l'uso dell'assistenza sanitaria, il regime terapeutico con ESA.

Per l'analisi dei risultati abbiamo utilizzato un modello di regressione logistica di Cox per calcolare le stime di rischio (hazard ratio, HR) per ogni esito e gli intervalli di confidenza al 95%.

## Risultati

Nel periodo di studio sono disponibili 43 707 PT per ESA prescritti a 21 955 pazienti; complessivamente 13 470 utilizzatori incidenti di ESA (cioè pazienti naïve) erano disponibili per l'analisi, 8161 in nefrologia e 5309 in oncologia. L'uso di biosimilari in pazienti naïve è residuale e si attesta all'1,9% (154 su 8161) e 8,5% (453 su 5309) nelle due aree cliniche.

Nel complesso, biosimilari ed originatori possono essere considerati comparabili per le caratteristiche basali in entrambe le aree cliniche. Le differenze maggiori si riscontrano in nefrologia; i pazienti trattati con biosimilari in nefrologia hanno livelli più elevati di emoglobina (cioè  $\geq 10\text{g/dl}$ ), sono meno ipertesi e hanno un minor numero di ricoveri precedenti rispetto a quelli trattati con originatore di epoetina alfa. Quando confrontati con altri originatori, i pazienti trattati con biosimilare presentano più frequentemente malattie cardiovascolari gravi (AMI, aritmie, insufficienza cardiaca).

Per quanto riguarda gli esiti clinici, in nefrologia non emergono differenze tra biosimilari e originator per tutti gli esiti clinici considerati. L'esito composito conferma tali risultati (biosimilari vs epoetina alfa originatore: HR aggiustato = 1,02, 95% CI 0,78-1,33; biosimilari vs altri originatori: HR aggiustato = 1.09, 95% CI 0,85-1,41).

Allo stesso modo, risultati simili emergono in ambito oncologico per tutti gli esiti tranne la mortalità. In ogni caso l'esito composito (che include la mortalità per tutte le cause) non ha trovato differenze tra biosimilari e epoetina alfa originatore (HR aggiustato 0,91, 0,79-1,06). Per una interpretazione completa dei risultati in ambito oncologico è stata effettuata un'analisi di sensibilità in un sottogruppo di pazienti oncologici per i quali era disponibile la causa della morte ed è stata evidenziata un'incidenza più alta di morte per tumori (41,9%, 561 su 1339 pazienti) negli utilizzatori di epoetina alfa originatore rispetto ai biosimilari (35,9%, 113 dei 315 pazienti) che suggerisce un potenziale confondimento residuo.

## Conclusioni

Questo studio mostra un profilo di beneficio/rischio comparabile dei biosimilari di epoetina alfa rispetto agli originatori quando somministrato nella pratica clinica corrente a pazienti cui viene prescritta la terapia con ESA per la prima volta.

### c) Analisi regionale del fenomeno dello switch tra prodotti a base di ESA

Una coorte di oltre 13.000 pazienti residenti nella regione Lazio per i quali è stato prescritto un primo PT per ESA è stata seguita nel tempo per evidenziare i soggetti che vanno incontro ad un rinnovo del PT. Il confronto tra le specialità di ESA prescritte all'inizio del PT e quelle prescritte al rinnovo del PT ha permesso di stimare sia la percentuale complessiva di switch tra i vari prodotti a base di ESA, ma anche di caratterizzare le tipologie di switch più frequenti.

I dati stimano una percentuale di switch del 22,7% tra i vari ESA dopo un follow up medio di circa 4 mesi dalla prima prescrizione del PT.

Nella figura 12 sono riportate le tipologie di switch presenti nella coorte. Appare evidente che lo switch è un fenomeno molto frequente proprio tra i vari tipi di originator di ESA.

## Conclusioni del Gruppo di lavoro (GdL)

Sulla base delle evidenze raccolte e discusse durante le fasi istruttorie condotte dal GdL viene approvato all'unanimità la seguente conclusione:

*Nell'ambito delle indicazioni autorizzate, l'uso di una qualunque delle specialità contenenti ESA è considerato sovrapponibile dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia.*

## Monitoraggio dell'aderenza alle linee di indirizzo

L'implementazione delle linee di indirizzo deve essere monitorata attraverso uno specifico indicatore. A partire dalla data di pubblicazione dell'atto regolatorio regionale con cui verranno adottate le linee di indirizzo, saranno verificati i consumi degli ESA su base semestrale nel periodo seguente attraverso i flussi informativi sanitari disponibili presso la Regione Lazio.

In particolare sarà utilizzato il seguente indicatore di aderenza alle linee di indirizzo:

- *percentuale di utilizzo dell'epoetina alfa (biosimilare e originator) nelle principali indicazioni autorizzate, ovvero la MRC e l'anemia da chemioterapia antitumorale.*

I consumi dei vari ESA saranno calcolati come numero di PT e DDD/1000 abitanti die e sarà effettuata l'analisi della variabilità regionale tra i diversi centri prescrittori.

Verranno effettuate anche analisi esplorative circa l'entità dello switch tra le varie specialità di ESA a livello regionale e la eventuale variabilità del fenomeno.

**Tabella 1. Analisi delle indicazioni terapeutiche riportate negli RCP<sup>(1)</sup> degli ESA<sup>(2)</sup> commercializzati.**

Indicazioni	Principio attivo, nome commerciale							
	epoetina alfa (Eprex)	epoetina alfa (Abseamed)	epoetina alfa (Binocrit)	epoetina zeta (Retacrit)	epoetina teta (Eporatio)	epoetina beta (Neorecormon)	darbeopoetina alfa (Aranesp)	Metossipoli etilenglicole-epoetina beta (Mircera)
Trattamento dell'anemia sintomatica associata a <b>insufficienza renale cronica</b> (IRC): · in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 1 – 18 anni in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale. · in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi per il trattamento dell'anemia grave di origine renale, accompagnata da sintomi clinici nei pazienti.	✓	✓	✓	✓	✓ <sup>a</sup>	✓	✓	✓ <sup>a</sup>
Per il trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in <b>chemioterapia per tumori solidi</b> , 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).	✓	✓	✓	✓	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	
In pazienti adulti che fanno parte di un <b>programma di predonazione</b> per aumentare la quantità di sangue autologo. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (concentrazione di emoglobina nell'intervallo compreso tra 10-13 g/dl [ 6,2 – 8,1 mmol/l], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini).	✓	✓	✓	✓		✓		
In pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, prima di un <b>intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore</b> , ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione, per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneo. L'uso deve essere limitato a pazienti con anemia di grado moderato (concentrazione di emoglobina nell'intervallo compreso tra 10-13 g/dl), per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml)	✓	✓	✓	✓				

■ Originator; □ Biosimilari; <sup>a</sup>Solo per popolazione adulta; <sup>b</sup>Solo non mieloidi

(1) RCP = Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; (2) ESA = agenti eritropoietici



## Dati italiani sui biosimilari (Osmed 2014)

**Tabella 2.** Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2014

Sottogruppo		Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 14-13
<b>Epoetina</b>	<b>Totale</b>	<b>4,65</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,0</b>	<b>2,9</b>	<b>100,0</b>	<b>6,6</b>
	Originator <sup>1</sup>	1,57	33,7	-8,4	1,1	35,9	-5,5
	Biosimilari <sup>2</sup>	0,58	12,4	86,3	0,6	21,1	111,6
	<b>Altre epoetine<sup>3</sup></b>	<b>2,51</b>	<b>53,9</b>	<b>-9,7</b>	<b>1,3</b>	<b>43,0</b>	<b>-6,3</b>
<b>Fattori della crescita</b>	<b>Totale</b>	<b>1,39</b>	<b>100,0</b>	<b>-11,0</b>	<b>0,1</b>	<b>100,0</b>	<b>-1,3</b>
	Originator <sup>4</sup>	0,15	10,9	-23,3	<0,1	5,8	-24,9
	Biosimilari <sup>5</sup>	0,19	13,9	22,1	<0,1	25,3	33,7
	<b>Altri fattori della crescita<sup>6</sup></b>	<b>1,05</b>	<b>75,2</b>	<b>-13,3</b>	<b>0,1</b>	<b>68,9</b>	<b>-7,7</b>
<b>Somatotropina</b>	<b>Totale</b>	<b>1,76</b>	<b>100,0</b>	<b>4,7</b>	<b>0,3</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,5</b>
	Originator <sup>7</sup>	0,44	25,3	36,3	<0,1	17,3	-7,3
	Biosimilari <sup>8</sup>	0,10	5,4	6,5	<0,1	8,5	4,3
	<b>Altre somatotropine<sup>9</sup></b>	<b>1,22</b>	<b>69,3</b>	<b>-3,6</b>	<b>0,2</b>	<b>74,1</b>	<b>-2,0</b>

<sup>1</sup> Eporex®; <sup>2</sup> Abseamed®, Binocrit®, Retacrit®; <sup>3</sup> Aranesp®, Eporatio®, Mircera®, Neorecormon®; <sup>4</sup> Granulokine®;

<sup>5</sup> Nivestim®, Ratiograstim®, Tenvagrastim®, Zarzio®; <sup>6</sup> Neulasta®, Myelostim®, Lonquex®, Granocyte®; <sup>7</sup> Genotropin®;

<sup>8</sup> Omnitrope®; <sup>9</sup> Humatrope®, Norditropin®, Nutropinaq®, Saizen®, Zomacton®;

**Tabella 3.** Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2014: confronto biosimilare versus farmaco originator\*

Gruppo	Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 14-13
<b>Epoetina</b>	<b>Totale</b>	<b>2,15</b>	<b>100,0</b>	<b>6,1</b>	<b>1,7</b>	<b>100,0</b>	<b>18,9</b>
	Originator <sup>1</sup>	1,57	73,1	-8,4	1,1	63,0	-5,5
	Biosimilari <sup>2</sup>	0,58	26,9	86,3	0,6	37,0	111,6
<b>Fattori della crescita</b>	<b>Totale</b>	<b>0,35</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,1</b>	<b>0,0</b>	<b>100,0</b>	<b>16,6</b>
	Originator <sup>3</sup>	0,15	43,9	-23,3	<0,1	18,7	-24,9
	Biosimilari <sup>4</sup>	0,19	56,1	22,1	<0,1	81,3	33,7
<b>Somatotropina</b>	<b>Totale</b>	<b>0,42</b>	<b>100,0</b>	<b>29,9</b>	<b>0,1</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,8</b>
	Originator <sup>5</sup>	0,33	82,3	36,3	<0,1	67,0	-7,3
	Biosimilari <sup>6</sup>	0,09	17,7	6,5	<0,1	33,0	4,3

<sup>1</sup> Eporex®; <sup>2</sup> Abseamed®, Binocrit®, Retacrit®; <sup>3</sup> Granulokine®; <sup>4</sup> Nivestim®, Ratiograstim®, Tenvagrastim®, Zarzio®;

<sup>5</sup> Genotropin®; <sup>6</sup> Omnitrope®

\*il farmaco utilizzato come confronto nello studio clinico



**DI EPI Lazio**

Dipartimento di Epidemiologia  
del Servizio Sanitario Regionale  
Regione Lazio



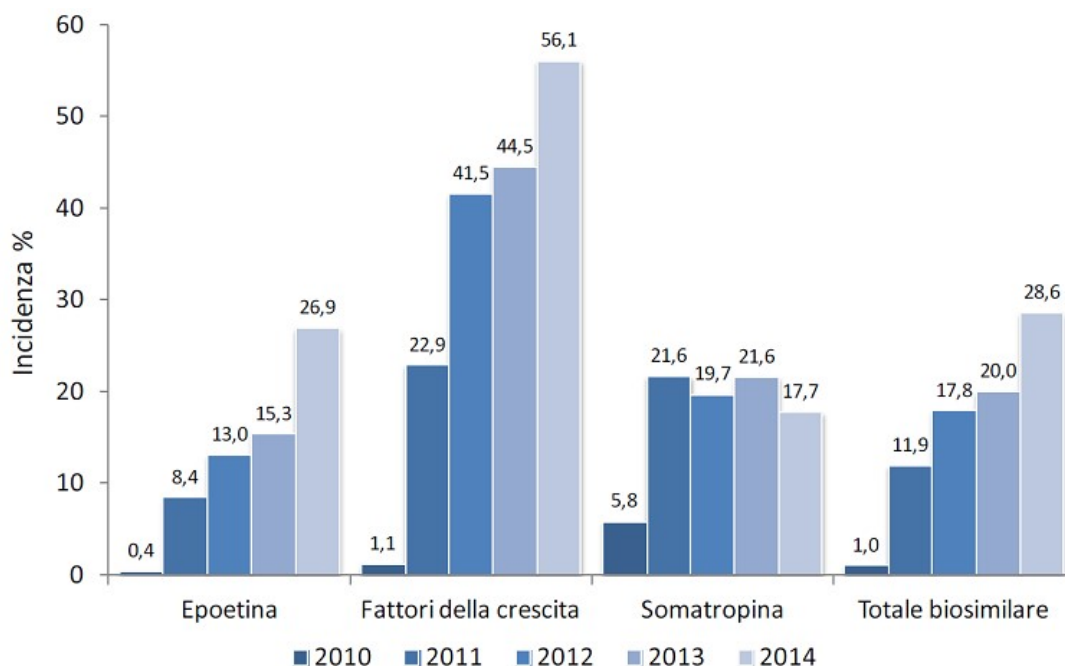
SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL  
ROMA 1**

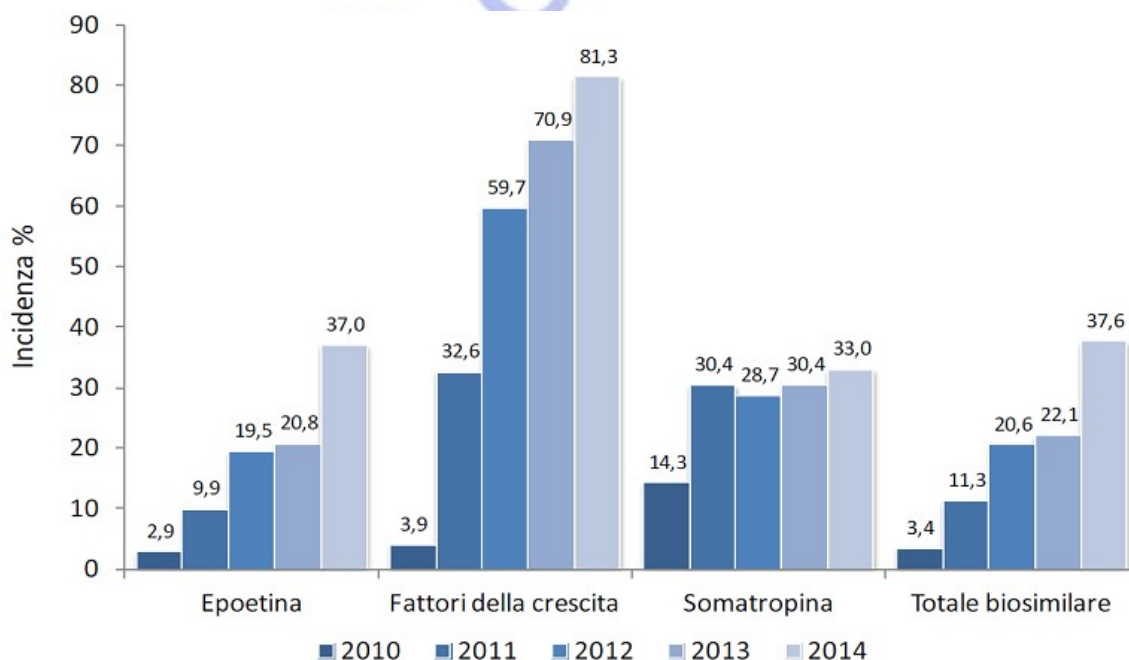


**REGIONE  
LAZIO**

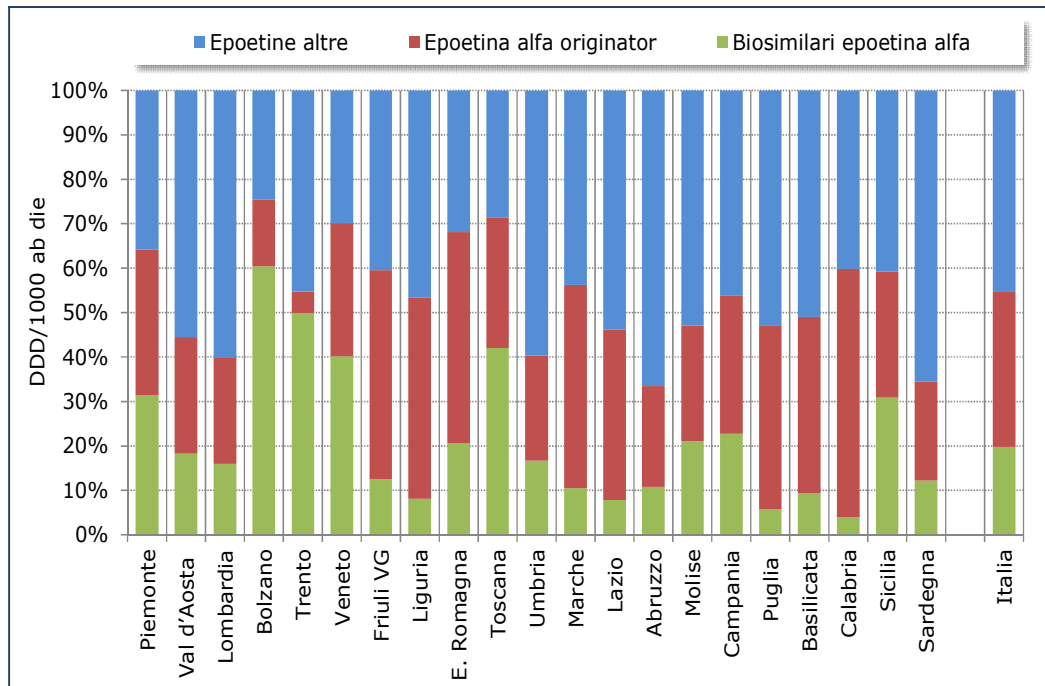
**Figura 1.** Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sulla spesa dei farmaci biosimilari e del farmaco originator



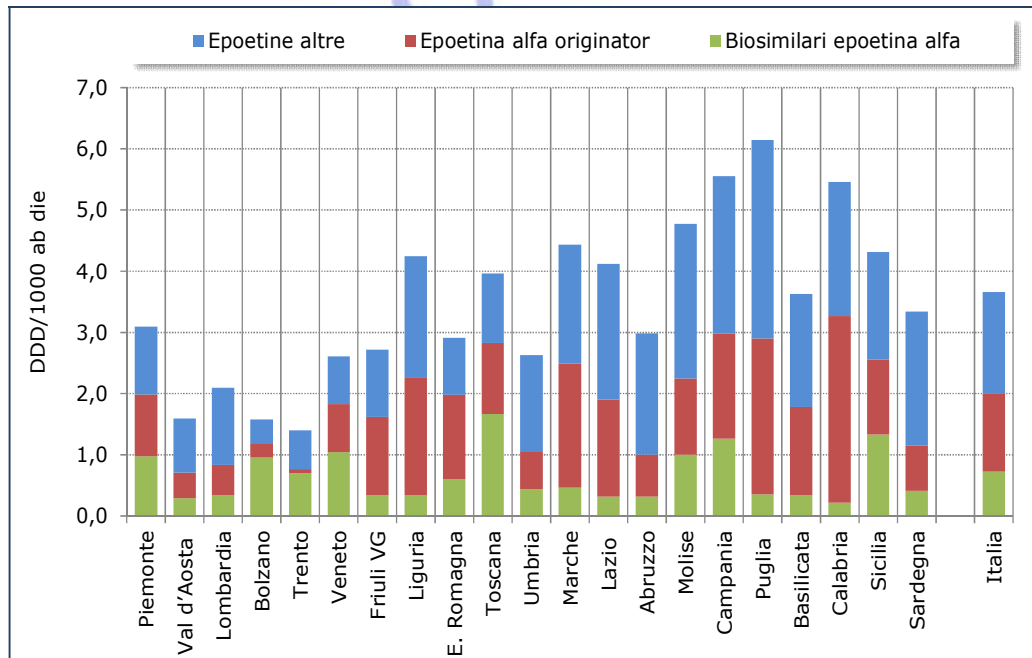
**Figura 2.** Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sui consumi dei farmaci biosimilari e del farmaco originator



**Figura 3.** Consumi (*Defined Daily Doses*) degli ESA: confronto inter-regionale (Tracciabilità del farmaco, MinSal, 2014)

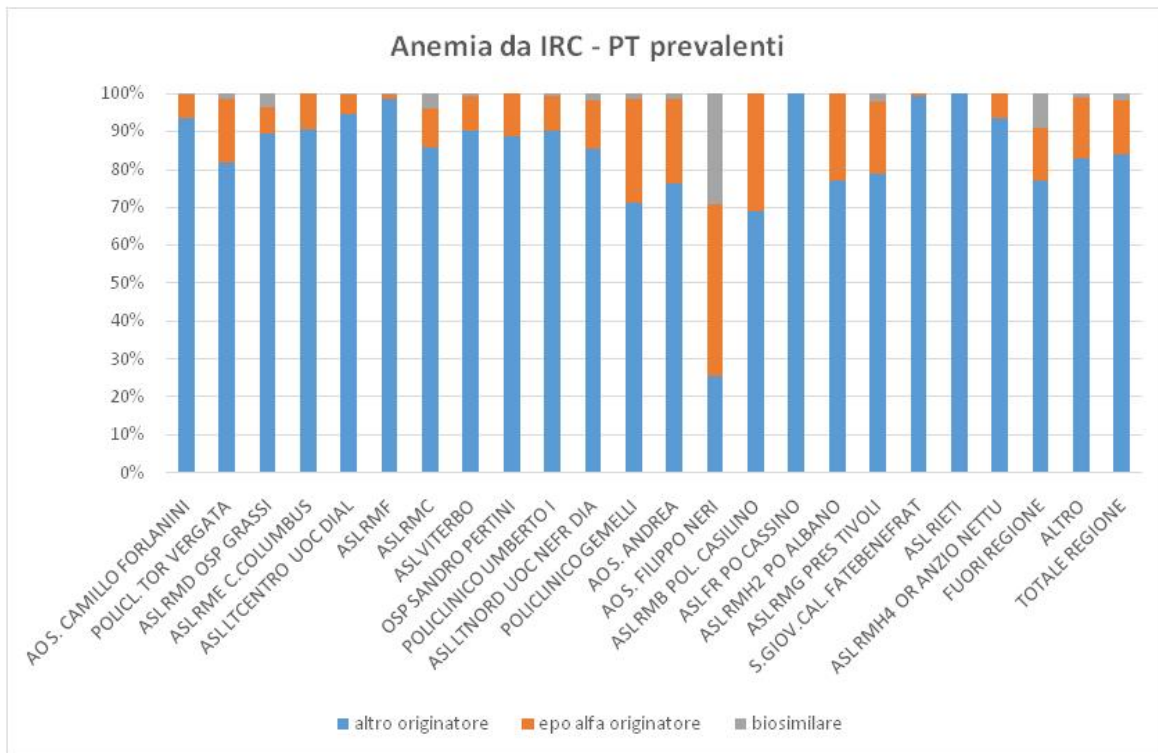


**Figura 4.** Consumi (*Defined Daily Doses*) degli ESA : confronto inter-regionale (Tracciabilità del farmaco, MinSal, 2014)

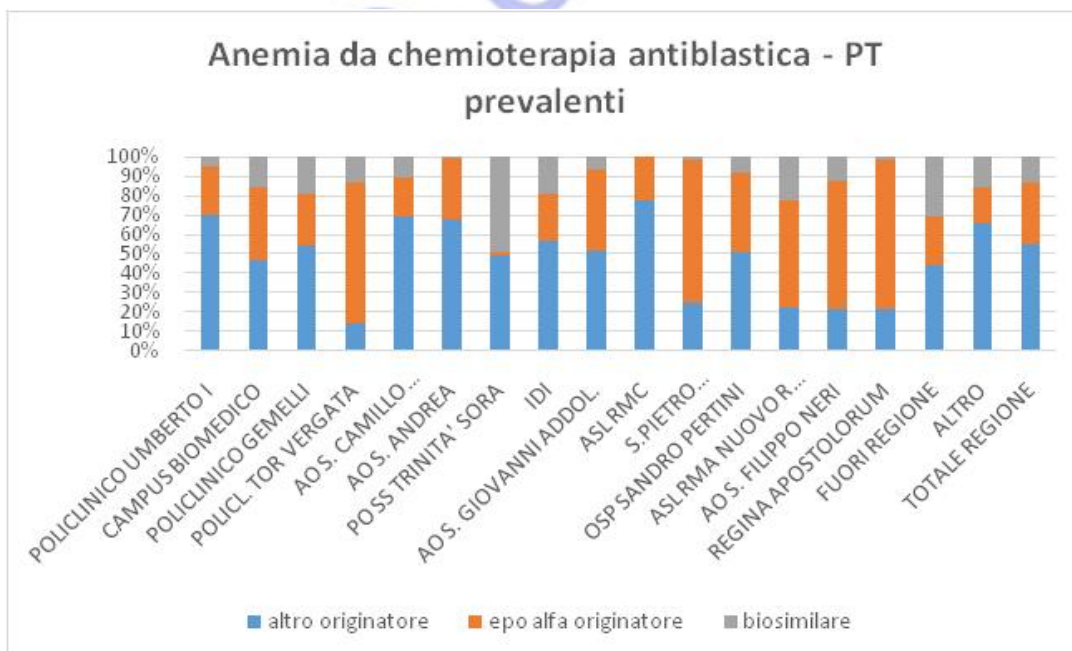




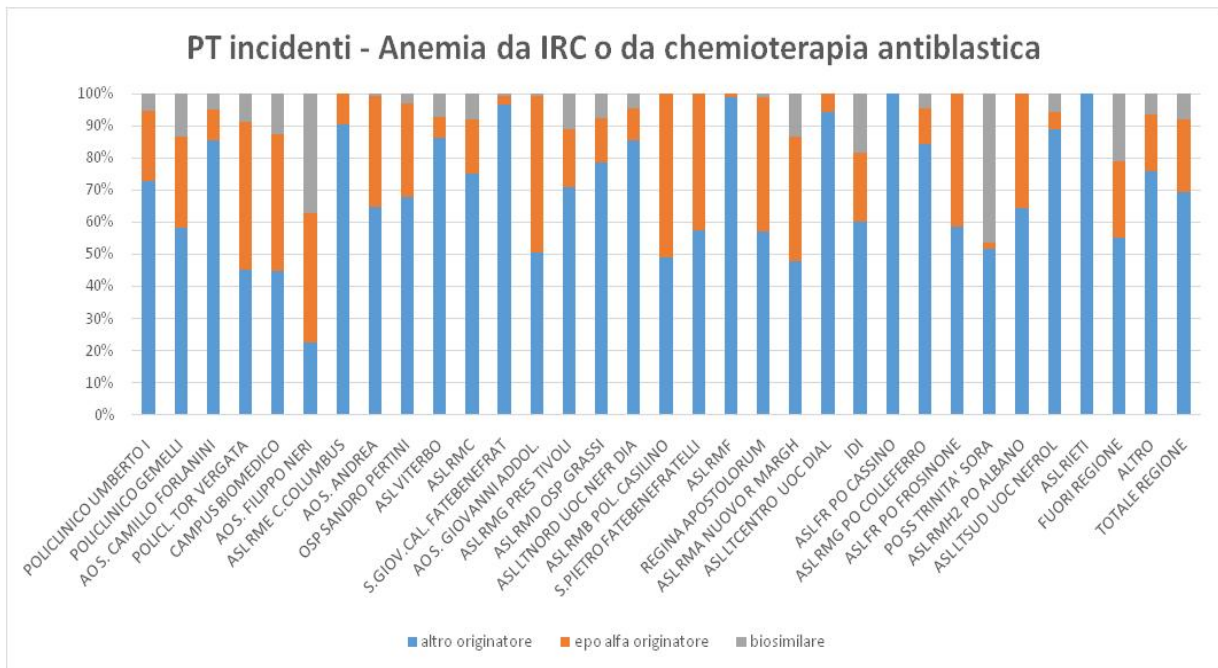
**Figura 7. PT ESA prevalenti in nefrologia nel 2014 per stuttura (>=150 PT prescritti) e per tipo di ESA (biosimilare, originatore EPO alfa, altro originatore)**



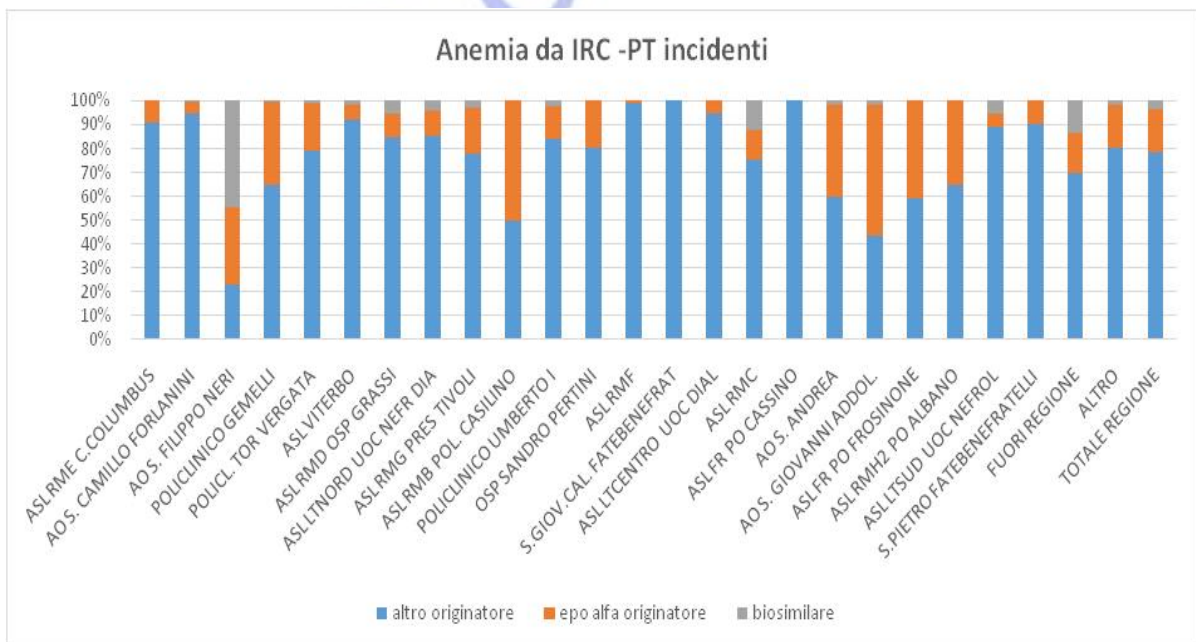
**Figura 8. PT ESA prevalenti in oncologia nel 2014 per stuttura (>=50 PT prescritti) e per tipo di ESA (biosimilare, originatore EPO alfa, altro originatore)**



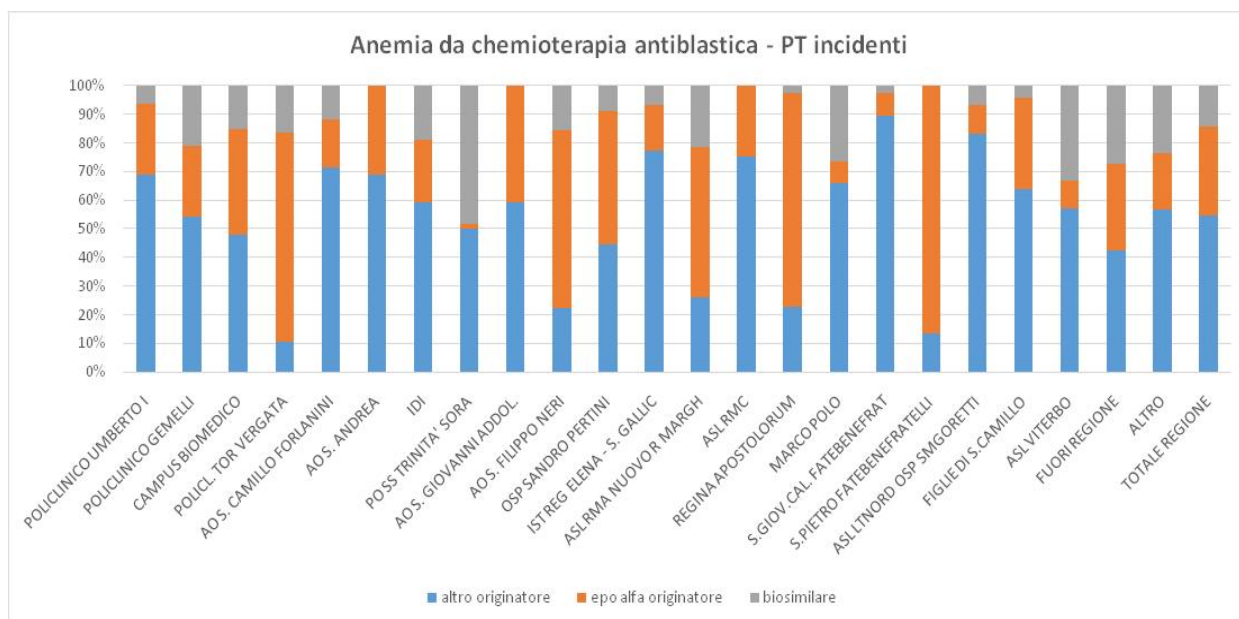
**Figura 9. PT ESA incidenti nel 2014 per stuttura (>=50 PT prescritti) e per tipo di ESA (biosimilare, originatore EPO alfa, altro originatore)**



**Figura 10. PT ESA incidenti in nefrologia nel 2014 per stuttura (>=50 PT prescritti) e per tipo di ESA (biosimilare, originatore EPO alfa, altro originatore)**



**Figura 11. PT ESA incidenti in oncologia nel 2014 per stuttura (>=20 PT prescritti) e per tipo di ESA (biosimilare, originatore EPO alfa, altro originatore)**



**Figura 12. Analisi della frequenza dello switch tra ESA nel Lazio. Lo spessore delle frecce è indicativo della frequenza con la quale avviene lo switch tra due diversi prodotti. Le sfere rosse indicano gli ESA biosimilari, le blu gli originator (Eprex in azzurro)**

