
5. CONSEGUENZE CLINICHE DELLO SWITCH NEGLI UTILIZZATORI DI EPOETINA ALFA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

Valeria Belleudi[§], Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Francesco Trotta[§], Agenzia italiana del farmaco

Antonio Addis, Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Ylenia Ingrasciotta, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università di Messina

Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Marina Davoli, Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Gianluca Trifirò, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università di Messina

a nome del gruppo ItaBioNet[°]

[°]ItaBioNet (Italian Biosimilar Network)

Gianluca Trifirò, Achille P. Caputi, Ylenia Ingrasciotta, Francesco Giorgianni, Ilenia Marcianò, Valentina Ientile, Alessandro Chinellato, Jenny Bolcato, Roberta Pirolò, Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Armando A. Genazzani, Michele Tari, Maurizio Pastorello, Ilenia Uomo, Salvatore Scondotto, Sebastiano W. Pollina Addario, Pasquale Cananzi, Roberto Da Cas, Giuseppe Traversa, Mariangela Rossi, Marina Davoli, Francesco Trotta, Valeria Belleudi, Antonio Addis.

DOMANDA

Quali sono i rischi associati ad un cambio di terapia tra le diverse epoetine disponibili (originatori e biosimilari) in pazienti già in trattamento per anemia da malattia renale cronica?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Gli agenti stimolanti eritropoietici (ESA) svolgono un ruolo importante nella gestione dell'anemia in diversi ambiti terapeutici. In particolare, i benefici di questi farmaci per il trattamento dell'anemia indotta dalla chemioterapia o associata a malattie renali croniche (CKD) sono ben documentati [1-6].

Dal 2007 in Europa è disponibile la versione biosimilare dell'epoetina alfa, previa l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) sulla base dell'assenza di differenze clinicamente significative in termini di sicurezza, efficacia e immunogenicità rispetto al prodotto di riferimento [7].

L'accettazione dei biosimilari nella comunità medica continua ad essere limitata in alcuni paesi e aree terapeutiche nonostante rappresentino una grande opportunità per la sostenibilità del Servizio sanitario nazionale (SSN) [8-14].

Il consumo biosimilare in Italia nel 2017 ha rappresentato il 51% dell'intera classe dell'ESA [15] fortemente influenzata dall'attuazione di diverse politiche sanitarie regionali [16]. Recenti studi osservazionali hanno documentato che lo *switching* (transizione) tra le diverse classi di ESA raggiunge quasi il 20% durante il primo anno di trattamento, anche se avviene principalmente verso gli originatori piuttosto che verso i biosimilari [16-18].

Una recente revisione sistematica basata su dati di studi clinici randomizzati (RCT) che valutavano lo *switching* tra le diverse categorie di ESA ha mostrato un'equivalenza terapeutica complessiva in coloro che passano a qualsiasi ESA [19]. Inoltre, i sistemi di segnalazione spontanea e gli RCT post-marketing non hanno rilevato alcun segnale di sicurezza del farmaco relativo allo *switching* tra un'epoetina ad un'altra [20].

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato la comparabilità del profilo di rischio/beneficio nei pazienti con CKD che iniziano un primo trattamento con biosimilari verso quelli che iniziano con ESA *originator* [21-25], mentre l'effetto dello *switching* tra diversi ESA in pazienti già in trattamento su specifici esiti clinici non è stato ancora pienamente indagato. [26].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare i rischi associati allo *switching* tra diversi ESA nei pazienti con CKD già in trattamento con epoetina alfa sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative di due Regioni (Lazio e Toscana) e di due Aziende sanitarie locali (Caserta e Palermo) negli anni 2009-2015. Tali banche dati contengono, per i pazienti residenti nelle aree di pertinenza, le informazioni riguardanti le dispensazioni di farmaci rimborsate dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia e le diagnosi associate all'accesso al Pronto soccorso.

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo. Sono stati individuati tutti i pazienti con CKD e utilizzatori incidenti di epoetina alfa, biosimilare o originatore, negli anni 2009-2015, con almeno un'altra prescrizione nei 4 mesi successivi la prima.

Per ogni gruppo di iniziatori di epoetina alfa sulla base delle prescrizioni di ESA identificate nei 2 anni successivi l'inizio della terapia, i pazienti sono stati classificati in: *switchers* e *non-switchers*. In particolare, lo *switch* da epoetina alfa è stato definito come qualsiasi transizione ad un'altra categoria ESA; mentre la coorte di *non-switchers* era composta da soggetti con almeno due prescrizioni consecutive e senza alcuna transizione ESA.

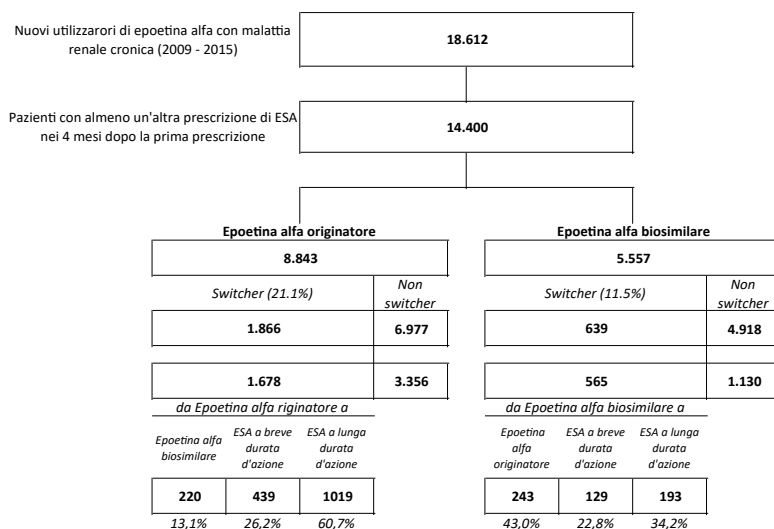
Le caratteristiche demografiche e cliniche (fattori legati all'anemia, gravità, comorbidità e comedicaioni) dei pazienti sono state ricercate retrospettivamente nelle banche dati amministrative partendo dalla prima prescrizione di epoetina alfa.

All'interno di ogni gruppo di utilizzatori di epoetina alfa (iniziatori di originatore o biosimilare), ogni *switcher* è stato appaiato con 2 *non-switchers* sulla base dell'area geografica, del propensity score e della durata del trattamento con epoetina alfa (± 60 giorni); quest'ultima è stata calcolata considerando la distanza tra la data di inizio trattamento e la data di *switching* (data indice).

Durante il periodo di studio sono stati identificati 18.612 pazienti con CKD nuovi utilizzatori di epoetina alfa con almeno un anno di storia di assistenza sanitaria (**Figura 1**). Il 22,6% di essi presentava un uso sporadico di epoetina, cioè un'unica erogazione ESA nei successivi 4 mesi, e sono quindi stati esclusi dallo studio.

Considerando la popolazione complessiva dello studio (N=14.400), 8.843 (61,4%) soggetti hanno iniziato la terapia con l'originatore di epoetina alfa, mentre 5.557 (38,6%) hanno ricevuto il biosimilare. Nei due gruppi di iniziatori di epoetina alfa, la percentuale di *switch* entro i 2 anni dalla prima prescrizione era del 21,1% per il gruppo che iniziava con l'originatore e dell'11,5% nel gruppo che iniziava con biosimilare. Dopo l'appaiamento, il 10,5% degli *switchers* è stato escluso. Nel gruppo dei pazienti che iniziavano il trattamento con originatori di epoetina alfa, il tipo di *switch* più frequente si è verificato verso le epoetine ad azione prolungata (60,7%), mentre solo il 13,1% dei pazienti ha sperimentato uno *switch* verso biosimilare; nel gruppo dei pazienti che iniziavano il trattamento con epoetina alfa biosimilare, invece, lo *switch* più frequente si è verificato verso gli originatori (43,0%).

Figura 1
Selezione dei pazienti nello studio e traiettorie di trattamento in 12 mesi



I pazienti così selezionati sono stati seguiti a partire dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: interruzione del trattamento (definita utilizzando una tolleranza di 120 dall'ultima erogazione), trasferimento, esito in studio, *switch*, 12 mesi successivi alla data indice o fine dello studio (31 dicembre 2016). In particolare, le trasfusioni di sangue e l'anemia sono state considerate come proxy di mancanza di efficacia, mentre gli eventi cardiovascolari maggiori, le discrasie o le reazioni di ipersensibilità sono state valutate come proxy di problemi di sicurezza.

Per valutare la sicurezza dello *switch* da epoetina alfa (originatore o biosimilare), sono stati stimati attraverso modelli di Cox gli hazard ratio e i relativi intervalli di confidenza. Per valutare la consistenza dei risultati sono state implementate diverse analisi di sensibilità e di sottogruppo.

Esiti legati alla mancanza di efficacia e di sicurezza si sono verificati rispettivamente nel 9,2% e nel 5,2% dei pazienti che avevano iniziato il trattamento per l'anemia con l'originatore di epoetina alfa, mentre nel gruppo che aveva iniziato con il biosimilare queste percentuali erano del 7,5% e del 5,5%.

Nel gruppo di iniziatori con originatore di epoetina alfa (Figura 4A), non è stata trovata alcuna differenza sul rischio di mancanza di efficacia tra *switchers* e *non-switchers* (HR=1.07, 0.85-1.34). Questo risultato era coerente anche considerando i diversi tipi di *switching*. In particolare, nel sottogruppo di pazienti con *switch* da originatore di epoetina alfa a biosimilare, il rischio era di 1,08 (95% CI:0,55-2,13). I risultati sono rimasti invariati nelle analisi di sensibilità, cioè utilizzando una definizione di appaiamento più conservativa (analisi di sottogruppo 1: HR=1,05, 0,84-1,33), limitando il periodo di identificazione dello *switch* a 180 giorni (analisi di sottogruppo 2: HR=1,07, 0,81-1,41) o considerando diverse definizioni di follow-up (1 anno fisso: HR=1,07, 0,84-1,35; 90 giorni: HR=0,97, 0,71-1,33; 180 giorni: HR=1,17, 0,92-1,50).

Nel gruppo degli iniziatori biosimilari (**Tabella 1A**), è stato osservato un leggero aumento del rischio, non statisticamente significativo, in termini di mancanza di efficacia per gli *switchers* rispetto ai *non-switchers* (HR=1,35, 0,88-2,07). Risultati simili sono stati confermati nelle analisi di sensibilità e di sottogruppo (**Tabella 1B**).

Per quanto riguarda il rischio associato agli esiti di sicurezza, è stato osservato un leggero effetto protettivo e non statisticamente significativo per i pazienti che effettuano uno *switch* sia nel gruppo che iniziava il trattamento per anemia con epoetina alfa originatore (HR=0,79, 0,58-1,08) che in quello che iniziava con biosimilare (HR=0,65, 0,38-1,11) (**Tabelle 1C-D**). Le stime degli HRs erano più vicine a 1 nel sottogruppo che effettuava un cambio di terapia da originatore a biosimilare (HR=1,18, 0,47-2,96) e da biosimilare a originatore (HR=0,98, 0,45-2,14). Anche in questo caso i risultati sono rimasti stabili nelle analisi di sottogruppo e nelle analisi di sensibilità.

Tabelle 1 A-D

Rischio di insorgenza di esiti di mancata efficacia e sicurezza nei pazienti che cambiano terapia (Switcher) rispetto a coloro che rimangono in terapia con epoetina alfa (Non-Switcher). Analisi separate per originatore e biosimilare

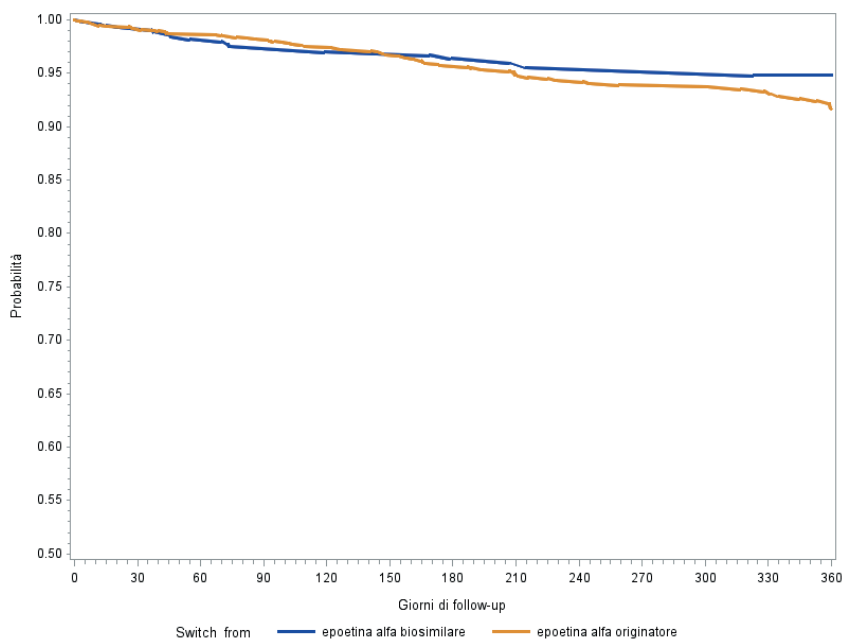
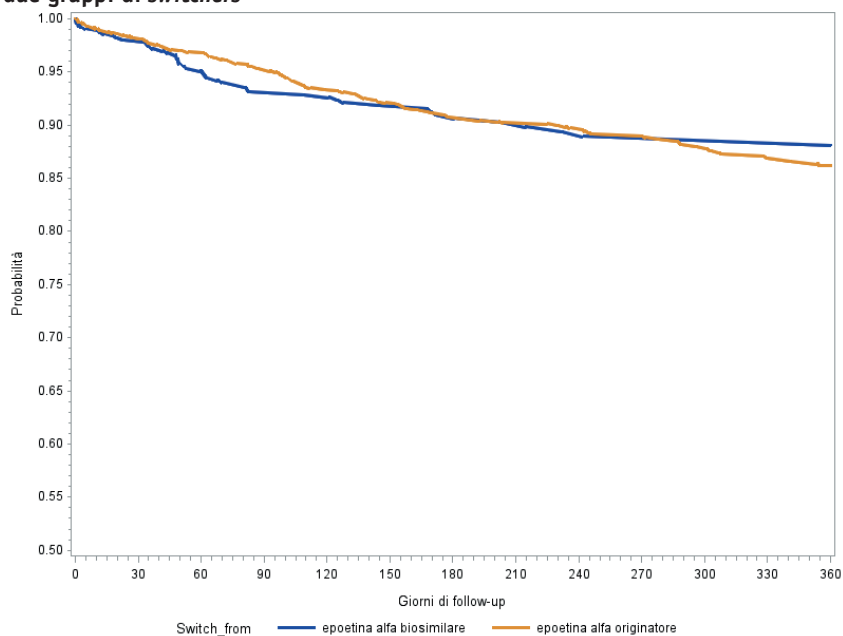
Epoetina alpha originatore		Mancata efficacia (A)		Sicurezza (C)	
	HR	IC95%		HR	IC95%
Non-switcher	1,00	-		1,00	-
Switcher verso qualsiasi ESA	1,07	0,85	1,34	0,79	0,58
verso Epoetina alfa biosimilare	1,08	0,55	2,13	1,18	0,47
verso ESA a corta durata d'azione	1,11	0,83	1,48	0,98	0,67
verso ESA a lunga durata d'azione	0,95	0,59	1,53	0,83	0,65
Analisi di sottogruppo 1	1,05	0,84	1,33	0,79	0,58
Analisi di sottogruppo 2	1,07	0,81	1,41	0,81	0,57
Follow up fisso a 1 anno	1,07	0,84	1,35	0,82	0,60
Follow up variabile a 90 giorni	0,97	0,71	1,33	0,87	0,66
Follow up variabile a 180 giorni	1,17	0,92	1,50	0,83	0,59
					1,16
Epoetina alpha biosimilare		Mancata efficacia (B)		Sicurezza (D)	
	HR	IC95%		HR	IC95%
Non-switcher	1,00	-		1,00	-
Switcher verso qualsiasi ESA	1,35	0,88	2,07	0,65	0,38
verso Epoetina alfa originatore	1,78	0,72	4,44	0,98	0,45
verso ESA a corta durata d'azione	0,72	0,34	1,52	0,52	0,30
verso ESA a lunga durata d'azione	1,86	0,80	4,31	0,61	0,19
Analisi di sottogruppo 1	1,32	0,86	2,02	0,65	0,38
Analisi di sottogruppo 2	1,35	0,85	2,15	0,79	0,40
Follow up fisso a 1 anno	1,40	0,87	2,26	0,66	0,36
Follow up variabile a 90 giorni	1,49	0,89	2,49	0,98	0,48
Follow up variabile a 180 giorni	1,38	0,87	2,20	0,83	0,46
					1,51

Analisi di sottogruppo 1: appaiamenti switcher/non-switcher con distanza tra la durata del trattamento con epoetina alfa di ± 30 giorni.

Analisi di sottogruppo 2: appaiamenti switcher/non-switcher relativi a switching avvenuti nei primi 180 giorni.

Figure 2A-B

Probabilità cumulative di insorgenza di un esito di mancanza di efficacia (A) o di sicurezza (B) per i due gruppi di *switchers*



Infine, è stato effettuato un confronto tra le due coorti di *switchers* (coloro che cambiano da originatore a qualsiasi altra ESA o da biosimilare a qualsiasi altra ESA) in termini di mancanza di efficacia e sicurezza. Come indicato nelle **Figure 2A-B**, le probabilità cumulative di insorgenza di un esito di mancanza di efficacia o di sicurezza risultano simili tra i due gruppi di *switchers*. Il rischio di un esito di efficacia nei pazienti che presentavano uno switch da alfa originatore rispetto ai pazienti che presentavano uno switch da biosimilare era uguale a 0.99 (95%CI 0.70-1.40) mentre il rischio associato ad un esito di sicurezza era di 0.80 (95%CI 0.47-1.37).

RISPOSTA

I pazienti affetti da CKD che hanno iniziato una terapia con epoetina alfa (originatore o biosimilare) e che nei due anni successivi sono stati indirizzati verso una qualsiasi altra ESA non hanno presentato nell'anno successivo nessun aumento nel rischio di insorgenza di esiti di perdita di efficacia o di sicurezza rispetto a chi è rimasto in trattamento con la stessa epoetina alfa assunta all'inizio della terapia. Questi risultati sono rimasti coerenti nelle diverse analisi di sottogruppo e sono stati confermati da analisi di sensibilità. Inoltre, i pazienti che hanno presentato uno *switch* dal trattamento con epoetina alfa biosimilare non hanno mostrato un diverso rischio in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai pazienti che hanno presentato uno *switch* dal trattamento con epoetina alfa *originator*.

Referenze

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Milan; 2015:50p. Available from: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/tossicitematopoietica/1,710,12>.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:279–335.3.
3. Sistema Nazionale Linee Guida -Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Nefrologia, Ministero della Salute. Linea Guida “Identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto”. Rome; 2012:136p. Available from: http://www.snlg-iss.it/lgn_malattia_renale4.
4. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist.* 2008; 13(Suppl 3): 33–6.
5. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL et al. American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (33):4996–5010.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines. Cancer- and chemotherapy-induced anemia (version2.2016). USA, 2015:50p. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

7. Open database. European public assessment reports. London: The European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. London: QuintilesIMS; Available from https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf [last accessed April 15, 2017]
9. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jul; 32(7): 681-91.
10. Rompas, S., Goss, T., Amanuel, S., Coutinho, V., Lai, Z., Antonini, P., et al.. Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8(3), 129–39.
11. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, Schilsky RL. Rationale, Opportunities, and Reality of Biosimilar Medications. *N Engl J Med*. 2018 May; 378(21):2036-2044.
12. Trifirò G, Marcianò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):309-315.
13. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU information guide for healthcare professionals. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf [last accessed April 15, 2017]
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. Available from: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf [last accessed April 15, 2017]
15. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2018. Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf
16. Ingrassiotta Y, Giorgianni F, Marcianò I, Bolcato J, Pirolo R, Chinellato A, et al. Comparative Effectiveness of Biosimilar, Reference Product and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Still Covered by Patent in Chronic Kidney Disease and Cancer Patients: An Italian Population-Based Study. *PLoS One*. 2016 ;11(5):e0155805.
17. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, Cannata A, Ferrara R, Arcoraci V et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs*. 2012;26(2):113-20.
18. D'Amore C, Da Cas R, Rossi M, Traversa G. Switching Between Epoetins: A Practice in Support of Biosimilar Use. *BioDrugs*. 2016 Feb;30(1):27-32.
19. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):463-478.
20. Ebbers HC1, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Nov;12(11):1473-85.

21. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; (12):CD010590
22. Amato L, Addis A, Saulle R, Trotta F, Mitrova Z, Davoli M. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2018 Jun; 31 (3): 321-332.
23. Trotta F, Belleudi V, Fusco D, Amato L, Mecozzi A, Mayer F, et al. Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open*. 2017 Mar; 7 (3): e011637.
24. Stoppa G, D'Amore C, Conforti A, Traversa G, Venegoni M, Taglialatela M, et al. Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alpha Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study. *BioDrugs*. 2018 Aug; 32 (4): 367-375.
25. Motola D, Vaccheri A, Roncadori A, Donati M, Bonaldo G, Covezzoli A, et al. Comparative risk/benefit profile of biosimilar and originator erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): data from an Italian observational study in nephrology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 74(6):805–10.
26. Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, Tari DU et al. 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.