



Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE

N. 60859 del

- 1 LUG. 2019

Proposta n. 11306 del 26/06/2019

Oggetto:

Recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa nella riunione del 11 giugno 2019
"Relazione tecnica per l'uso appropriato del Rituximab".

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO

Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

R. BOTTI

Protocollo Invio

Firma di Concerto

Oggetto: recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa nella riunione del 11 giugno 2019 “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Rituximab”.

Il Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria

Su proposta del responsabile dell’area Risorse Farmaceutiche;

VISTA la Legge Regionale 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;*

VISTA la Delibera di Giunta n. 271 del 05/06/2018 *“Conferimento dell’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1. Approvazione schema di contratto”* con cui è stato conferito al Dott. Renato Botti l’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria a decorrere dalla data di sottoscrizione del contratto;

CONSIDERATO che, ai fini di perseguire gli obiettivi di efficacia, di imparzialità, di pubblicità e di trasparenza propri della Legge 7 agosto 1990, n.241, il Responsabile della istruttoria del presente provvedimento è il dr. Marcello Giuliani, funzionario dell’Area Risorse Farmaceutiche della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali;

VISTO il Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018 avente per oggetto “Commissione Regionale Farmaci –CoReFa” con cui è stata istituita la CoReFa con funzione di supporto alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria;

CONSIDERATO che nel Decreto Commissariale di cui al punto precedente è stato dato mandato al Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria di nominare con proprio provvedimento i componenti del CoReFa e della Segreteria Tecnico Scientifica - S.T.S.;

VISTA la Determinazione G13839 del 13 ottobre 2018 di “Nomina dei componenti, articolazione organizzativa e regolamento della Commissione Regionale del Farmaco –CoReFa, istituita con Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018”;

TENUTO CONTO che la Co.Re.Fa. nella riunione del 11 giugno 2019, ha approvato il documento “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Rituximab”;

RITENUTO, necessario recepire le indicazioni fornite dalla Co.Re.Fa. in merito all’approvazione del documento di cui al punto precedente;

Per quanto sopra esposto, che si ritiene integralmente accolto,

DETERMINA

1. di recepire integralmente il documento “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Rituximab” riportato in allegato al presente provvedimento di cui ne fa parte integrante;
2. di assicurare, attraverso i responsabili delle strutture sanitarie, che il contenuto del presente provvedimento sia portato a conoscenza dei sanitari direttamente coinvolti al fine di renderlo pienamente attuativo e in particolare:
 - considerato l’impatto economico che generano i farmaci onco-ematologici, attuare strategie tali da liberare risorse, tramite l’utilizzo dei farmaci biosimilari, nel rispetto del principio di equità, qualità, efficacia e sicurezza;
 - facilitare lo switch tra farmaci originatori e biosimilari considerata la interscambiabilità nei pazienti prevista dal Position Paper dell’AIFA e chiaramente descritta nel documento Co.Re.Fa. allegato;
 - effettuare un monitoraggio dell’andamento prescrittivo del Rituximab all’interno delle singole strutture sanitarie, in particolare sull’utilizzo dell’originator e biosimilare EV e originator SC per la verifica dell’utilizzo del biosimilare e valutare l’impatto delle linee di indirizzo CoReFa riportate in allegato al presente provvedimento;
 - prevedere che il trattamento di tutti i pazienti naive sia avviato con il Rituximab EV aggiudicato nella gara regionale e monitorare che la somministrazione SC sia riservata a pazienti selezionati e previa richiesta motivata da parte del clinico;

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. e Ospedaliere, dei Policlinici Universitari, degli IRCCS, delle strutture sanitarie accreditate, delle associazioni di categoria, degli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici.

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 tra gli argomenti della Sanità –Farmaci, nel link dedicato a Commissione Regionale Farmaci – Co.Re.Fa.

Il Direttore
Renato Botti





Relazione tecnica per l'uso appropriato di Rituximab

Documento del Gruppo di Lavoro
Preparato per la **Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)**
Regione Lazio

Giugno 2019

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa) *

PRESIDENTE

Renato Botti - Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

COMPONENTI

Lorella Lombardozi - Area Risorse Farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

Roberto Ricci - Ospedale S. Spirito in Sassia, ASL Roma 1

Alessandro Andriani - ASL Frosinone

Marina Davoli - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Teresa Calamia - ASL Roma 1

Alessandra Mecozzi - ASL Latina

Loredano Giorni - Regione Piemonte

Nello Martini - Fondazione Ricerca e Salute, Roma

Enrico Girardi - IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

Alberto Chiriatti - ASL Roma 3

Dario Manfellotto - Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma

Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Paolo Marchetti - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Elisabetta Cortis - Ospedale S. Eugenio, ASL Roma 2, Roma

Roberta Di Turi - ASL Roma 3

Felice Musicco - IRCCS I.F.O., Roma

Gerardo Miceli Sopo - ASL Roma 2

Fulvio Ferrante - ASL Frosinone

SEGRETERIA TECNICO-SCIENTIFICA

Laura Amato - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Ursula Kirchmayer - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Felice Musicco - IRCCS I.F.O., Roma

Alessandra Mecozzi - ASL Latina

Monica Pirri - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Marcello Giuliani - Area Risorse Farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

* Decreto del Commissario ad acta della Regione Lazio n.U00352 del 18 settembre 2018

Il presente Documento è stato redatto in seguito alle indicazioni e alle attività svolte dal gruppo di lavoro ONCO-EMATOLOGIA composto da Nello Martini, Alessandro Andriani, Paolo Marchetti, Teresa Calamia, Felice Musicco - membri della CoReFa, da Antonio Addis - Coordinatore del gruppo di lavoro BIOSIMILARI e membro della CoReFa, da Valeria Belleudi e Alessandro Rosa (Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio), e condiviso con: Gaetano Lanzetta - Coordinatore Associazione Italiana di Oncologia Medica, Lazio; Maria Teresa Petrucci, Luigi Rigacci, Tommaso Caravita di Toritto, Stefan Hohaus - Società Italiana di Ematologia.

Il presente lavoro esamina le diverse problematiche in campo per individuare la popolazione ideale su cui effettuare in modo efficace e sicuro lo switch di terapia tra originator e biosimilare, sulla base delle migliori evidenze disponibili e nel rispetto della documentata preferenza del paziente.

Riassunto delle raccomandazioni finali

- *La decisione di utilizzare rituximab nelle formulazioni endovena (EV) originator o biosimilare, piuttosto che originator sottocute (SC), deve essere assunta in considerazione delle indicazioni approvate, tenendo conto delle migliori prove di efficacia e sicurezza disponibili, delle opportunità di somministrazione nella pratica clinica;*
- *Sulla base di tale esercizio è possibile definire che le evidenze ad oggi disponibili consentono di raccomandare l'uso del rituximab EV biosimilare in tutte quelle condizioni in cui sia stata prevista contestualmente una terapia EV;*
- *È raccomandabile non avviare nuovi trattamenti sottocute. La somministrazione SC del rituximab può essere considerata rispetto a quella EV solo in un gruppo selezionato di pazienti, previa richiesta personalizzata e motivata;*
- *La preferenza del paziente dovrebbe essere sempre al centro delle decisioni degli operatori sanitari, ma a parità di benefici clinici e senza dimenticare l'impatto economico;*
- *L'applicabilità delle raccomandazioni sopra riportate deve poter tener conto della numerosità dei posti letto/poltrone disponibili all'interno dei singoli Day Hospital. Ove possibile bisognerà considerare gli aspetti organizzativi collegati ad un utilizzo più efficiente delle postazioni per le infusioni endovena;*
- *Il passaggio da una formulazione ad un'altra dello stesso principio attivo prescritto dal medico (originator/biosimilare o EV/SC, e viceversa) non necessita di uno specifico consenso informato.*

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni è stato autorizzato l'utilizzo del primo anticorpo biosimilare di rituximab. Sono al momento registrati Truxima® (Celltrion Healthcare), Riximyo® (Sandoz), Rixaton® (Sandoz), biosimilari disponibili in Italia del prodotto di riferimento Mabthera® endovena.

Truxima®, Rixathon® e Riximyo® sono stati autorizzati con procedura centralizzata rispettivamente il 16/02/2017, il 14/06/2017 e il 14/06/2017. Il Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) ha deciso che, conformemente ai requisiti dell'UE per i medicinali biosimilari, questi prodotti hanno struttura, purezza e attività biologica altamente simili a MabThera® e sono distribuiti nell'organismo nello stesso modo. I biosimilari Truxima® e Rixathon® presentano le stesse indicazioni terapeutiche dell'originatore, mentre Riximyo® non ha l'indicazione "leucemia linfocitica cronica"; questi ultimi sono disponibili nella formulazione di concentrato per la preparazione di una soluzione per infusione endovenosa (Relazione biosimilari AIFA, aprile 2019). Mabthera® (rituximab) è utilizzato nella terapia dei linfomi e della leucemia linfatica cronica e determina un significativo aumento delle risposte e della loro durata fino ad ottenere, in alcuni studi, anche un aumento della durata di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia (es. CVP vs R-CVP, CHOP vs R-CHOP, FC vs FCR etc).¹⁻³ Il mantenimento con Mabthera® ha anche dimostrato un significativo aumento della sopravvivenza libera da malattia nel linfoma follicolare dopo un follow-up di quasi 10 anni.⁴

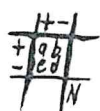
Al momento sono disponibili le seguenti formulazioni di rituximab:

- Mabthera® endovena (rituximab originale di riferimento);
- Rituximab biosimilari endovena;
- Mabthera® sottocute (rituximab originale sottocute).

È importante segnalare che i biosimilari endovena non sono biosimilari del Mabthera® sottocute. La Tabella 1 riassume le indicazioni approvate per i prodotti dalle quali si evince che Mabthera® endovena, i biosimilari endovena e Mabthera® sottocute hanno indicazioni sovrapponibili nel linfoma follicolare (con eccezione per il SC nei ricaduti in stadio III-IV), nel linfoma diffuso a grandi cellule, nella leucemia linfatica cronica (con eccezione per il SC che non ha indicazione approvata).

Tabella 1. Indicazioni terapeutiche e formulazioni disponibili a base di rituximab

INDICAZIONI TERAPEUTICHE E ASSOCIAZIONI			Formulazione disponibile
A-LNH follicolare	associazione chemio	stadio III-IV	originator EV; biosimilare EV; originator SC
B-LNH follicolare	mantenimento	non trattati	originator EV; biosimilare EV; originator SC
C-LNH follicolare	mantenimento	recidive	originator EV; biosimilare EV; originator SC
D-LNH follicolare	mantenimento; monoterapia, chemioresistenti e ritrattamento	recidive, stadio III-IV	originator EV; biosimilare EV
E-LNH CD20 +	associato CHOP		originator EV; biosimilare EV; originator SC
F-LLC	associazione chemio		originator EV; biosimilare EV (tranne Riximyo)



DIEPI/Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

Utilizzatori di rituximab nel Lazio nel 2018

Nel Lazio nel 2018 si sono osservati 9.398 cicli di trattamento per il rituximab relativi a 2.414 pazienti, i nuovi utilizzatori erano il 75,4% (n=1.820 wash-out periodo di 120 giorni). Per i nuovi utilizzatori residenti nel Lazio l'indicazione terapeutica per la quale veniva somministrato il farmaco è stata individuata ricostruendo la storia clinica pregressa attraverso il record linkage con i sistemi informativi sanitari. È stato possibile associare l'indicazione terapeutica per il 70% dei pazienti: il farmaco veniva assunto in ambito oncologico nell'83,7% dei casi (74,3% Linfoma non Hodgkin; 9,4% Leucemia linfatica cronica); il restante 16,3% riguardava per lo più pazienti con artrite reumatoide (15,1%); solo l'1,2% dei trattamenti era associabile a granulomatosi.

Efficacia e sicurezza del rituximab biosimilare

Un dettagliato processo di comparazione (comparative exercise) ha dimostrato che le differenze strutturali e/o funzionali tra biosimilari e Mabthera® endovena sono irrilevanti e che le caratteristiche strutturali e le proprietà farmacologiche e farmacocinetiche sono molto simili tra biosimilari e originator.⁵ L'autorizzazione EMA è fondata sulle evidenze derivate dal processo di comparazione e da studi clinici che hanno valutato qualità, efficacia e sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti e a quelle specifiche per gli anticorpi monoclonali.

Alcuni studi su pazienti con linfoma follicolare hanno dimostrato l'equivalenza di efficacia e sicurezza dei rituximab biosimilari rispetto all'originator⁶. In particolare, nello studio GP2013 (Rixathon® e Riximyo®) - RCT di fase III (ASSIST-FL)⁷ - sono stati arruolati 629 pazienti naïve con linfoma follicolare avanzato di stadio III-IV (secondo il metodo Ann Arbor), randomizzati a 8 cicli (uno ogni 21 giorni) di GP2013 o rituximab originator, in combinazione con ciclofosfamide, vincristina e prednisone, seguiti da una monoterapia di mantenimento fino ai 2 anni somministrata nei soli pazienti responder. Il tasso di risposta complessiva è stato pari all'87% per GP2013 vs 88% con l'originator (differenza di -0,40, IC95% -5,94, 5,14). Anche il numero di pazienti con eventi avversi è risultato sovrapponibile con una percentuale rispettivamente del 93% vs 91%, di cui il 23% vs 20% classificati severi. L'evento avverso più comune è stato la neutropenia (26% vs 30%).

Nello studio - CT-P10 (Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena® e Truxima®)⁸ 140 pazienti con nuova diagnosi di linfoma follicolare avanzato di stadio III-IV (secondo il metodo Ann Arbor) sono stati trattati con 8 cicli di ciclofosfamide, vincristina, prednisone e CT-P10 (375 mg/m² ogni 21 giorni) o rituximab originator. A distanza di 24 settimane, il tasso di risposta complessiva è stato pari al 97% per CT-P10 vs 93% dell'originator. La percentuale di pazienti con eventi avversi è risultata rispettivamente dell'83% vs 80%; il più comune evento è risultato la neutropenia (di grado 3: 21% vs 10%).

In un altro studio simile pubblicato nel 2018 su Lancet Haematology⁹ promosso da Celltrion, con CT-P10 (biosimilare Herzuma® Celltrion), in pazienti non precedentemente trattati per linfoma follicolare a bassa carica tumorale, randomizzati (n=258) a CT-P10 o rituximab originator, i due farmaci hanno mostrato equivalente efficacia e tollerabilità.

Il rituximab sottocute

MabThera® formulazione sottocutanea contiene ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20), un enzima utilizzato per aumentare la dispersione e l'assorbimento dei farmaci somministrati in concomitanza per via sottocutanea.

Negli studi clinici nei pazienti trattati con MabThera® formulazione sottocutanea le reazioni cutanee locali sono state molto comuni. I sintomi comprendevano dolore, gonfiore, indurimento, emorragia, eritema,



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

prurito e rash. Alcune reazioni cutanee locali sono insorte dopo più di 24 ore dalla somministrazione sottocutanea di MabThera®. La maggior parte delle reazioni cutanee locali osservate a seguito della somministrazione di MabThera® formulazione sottocutanea è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta senza un trattamento specifico.

Prima di iniziare le iniezioni sottocutanee di MabThera®, a tutti i pazienti deve sempre essere preventivamente somministrata una dose piena di MabThera® mediante infusione endovenosa, utilizzando MabThera® formulazione endovenosa. Di norma, il rischio più elevato di sviluppare una reazione correlata alla somministrazione è stato osservato al ciclo uno. Iniziare la terapia con un'infusione endovenosa di MabThera® permette una migliore gestione delle reazioni alla somministrazione, rallentando o interrompendo l'infusione endovenosa.

Come per la formulazione endovenosa, MabThera® formulazione sottocutanea deve essere somministrato in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione e sotto l'attenta supervisione di un operatore sanitario esperto. La premedicazione con un farmaco antipiretico/analgesico e un antistaminico deve sempre essere somministrata prima di ogni dose di MabThera® formulazione sottocutanea. Deve essere presa in considerazione anche la premedicazione con glucocorticoidi. Dopo la somministrazione sottocutanea di MabThera® i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 15 minuti. Nei pazienti maggiormente a rischio di reazioni di ipersensibilità può risultare opportuno un periodo di osservazione più lungo.

L'uso di MabThera® in formulazione sottocutanea in monoterapia non è raccomandato in quanto la sicurezza della somministrazione sottocutanea mono settimanale non è stata stabilita.

Evidenze su rituximab sottocute

Durante il programma di sviluppo clinico il profilo di sicurezza di MabThera® formulazione sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello della formulazione endovenosa, ad eccezione delle reazioni cutanee locali; queste ultime reazioni, incluse le reazioni al sito di iniezione, sono state molto comuni nei pazienti trattati con MabThera® formulazione sottocutanea. Nello studio di fase III SABRINA (BO22334)¹⁰ sono state segnalate reazioni cutanee locali sin nel 20% dei pazienti trattati con MabThera® formulazione sottocute. Le reazioni cutanee locali più comuni osservate nel braccio trattato con MabThera® formulazione sottocutanea sono state eritema al sito di iniezione (13%), dolore al sito di iniezione (7%) ed edema al sito di iniezione (4%). Gli eventi osservati a seguito della somministrazione sottocutanea erano di grado lieve o moderato, ad eccezione di un paziente che ha riportato una reazione cutanea locale di grado 3 di intensità (rash al sito di iniezione) a seguito della prima somministrazione di MabThera® formulazione sottocutanea (Ciclo 2).

Le reazioni cutanee locali di qualsiasi grado osservate nel braccio trattato con MabThera® formulazione sottocutanea sono state più frequenti durante il primo ciclo di somministrazione sottocutanea (Ciclo 2), e, a seguire dal secondo ciclo, l'incidenza si è ridotta con le iniezioni successive.

L'esperienza clinica di MabThera® formulazione sottocutanea nel linfoma non Hodgkin si basa sui dati di efficacia simile alla formulazione endovenosa ottenuti sempre dallo studio di fase III SABRINA BO22334, condotto su pazienti affetti da linfoma follicolare; SABRINA BO2234 è uno studio clinico di fase III, a due stadi, in aperto, controllato, randomizzato, multicentrico e internazionale su pazienti affetti da linfoma follicolare precedentemente non trattato per studiare la non inferiorità del profilo farmacocinetico, nonché l'efficacia e la sicurezza di MabThera® formulazione sottocutanea in associazione a regime CHOP o CVP rispetto a MabThera® formulazione endovenosa in associazione a regime CHOP o CVP.

Anche l'immunogenicità è risultata simile quando in presenza di anticorpi anti-rituximab; la presenza di quelli anti-rHuPH20 è risultata superiore nel sottocute, il che non ha apparentemente determinato alcun impatto sulla sicurezza o sull'efficacia.

Lo studio MabEasy¹¹ sponsorizzato da Roche ha valutato efficacia e sicurezza di rituximab sottocute e endovena in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B in prima linea. L'efficacia è risultata simile nei gruppi di confronto e così anche la tossicità, anche se le reazioni nel sito di iniezioni sono state più frequenti nel gruppo sottocute (5,5% vs 0%). Un questionario di gradimento delle terapie ha mostrato un vantaggio per il gruppo trattato con il sottocute, legato alle più comode modalità di trattamento e a tempi più brevi di somministrazione.

Le formulazioni endovena e lo switch

Lo switch terapeutico consiste nella pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e lo stesso effetto clinico in un determinato contesto. L'AIFA ritiene che i biosimilari siano un'opzione terapeutica con il medesimo rapporto rischio-beneficio di quello dei corrispondenti prodotti di riferimento. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in trattamento, nei quali l'opportunità dello switch terapeutico resta affidata esclusivamente al medico.

Non sono al momento disponibili dati che misurino gli effetti dello switch terapeutico da Mabthera® endovena a rituximab biosimilare nei pazienti con linfoma e/o leucemia linfatica cronica. Vi sono però dei dati che misurano tale effetto su un numero limitato di pazienti con artrite reumatoide nel quale è stato effettuato lo switch da Mabthera® a Truxima® (in associazione a metotrexate). In tale contesto non sono state osservate segnalazioni di problemi di efficacia e sicurezza rispetto a un gruppo di controllo trattato solo con Truxima®.¹² Un recentissimo studio simile sembra mostrare analoghi risultati¹³.

Esistono comunque anche ulteriori esperienze con altri anticorpi come l'infliximab biosimilare rispetto al prodotto di riferimento in diverse aree terapeutiche dove non sono state evidenziate criticità particolari, soprattutto in termini di immunogenicità, a seguito dello switch sia nei soggetti adulti che nei soggetti pediatrici.¹⁴

L'opportunità di fare multipli switch nei pazienti che sono in remissione e che fanno terapie di lunga durata (approccio definito non-medical switch in quanto motivato da ragioni prevalentemente economiche) è da valutare con attenzione nell'ipotesi che l'esposizione a un maggior carico antigenico (viste le differenze anche minime tra i vari farmaci biologici) possa favorire lo sviluppo di anti-drug antibody (ADA).

Per quanto riguarda la sostituibilità automatica, questa è possibile solo per i medicinali equivalenti inseriti nella lista di trasparenza. L'AIFA ha stabilito che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti escludendo quindi la loro sostituibilità automatica.

Considerazioni relative allo switch tra formulazioni endovena e sottocute

Il rituximab EV viene allestito per singolo paziente nei laboratori dell'Unità di Manipolazione dei Chemioterapici Antiblastici (UMaCA) delle Unità operative di Farmacia ospedaliera secondo protocolli condivisi e standardizzati e con la garanzia dei controlli di qualità dei prodotti allestiti per la sicurezza dei pazienti e degli operatori. La realizzazione dell'allestimento centralizzato e la definizione del Drug Day, in stretta collaborazione con i clinici, permette di ridurre drasticamente gli scarti di produzione e le relative perdite economiche dovute a confezionamenti non ottimali. Un trattamento che già prevede altri farmaci a

somministrazione obbligata endovenosa trae benefici minimali in caso di una nuova formulazione sottocute per la sostituzione di un singolo farmaco, anzi eviterebbe il ricorso ad un ulteriore accesso.

Negli studi clinici per le indicazioni corrispondenti autorizzate delle formulazioni endovena e sottocute la scelta se trattare con le une o con le altre va determinata tenendo conto dei seguenti elementi:

- dati di sovrapposibilità del profilo beneficio rischi tra le diverse formulazioni,
- preferenze del paziente,
- considerazioni economiche più avanti descritte.

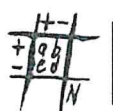
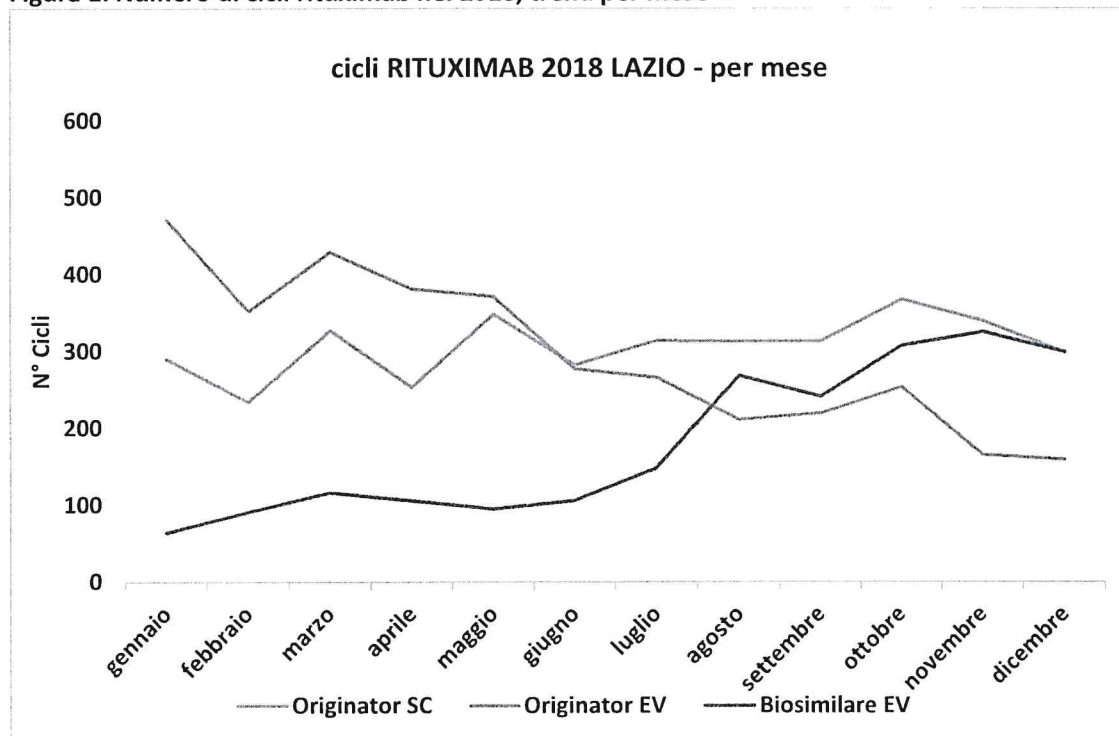
Riguardo a quest'ultimo punto è bene sapere che la disponibilità di farmaci biosimilari offre importanti opportunità per il SSN in termini di riduzione della spesa farmaceutica liberando risorse utili per incrementare l'accesso a farmaci innovativi più recenti ed efficaci¹⁵. I farmaci biosimilari quindi, se utilizzati in modo appropriato, possono svolgere un ruolo rilevante nel percorso di cura e assistenza del paziente oncoematologico garantendo maggiori risorse al SSN.

La scelta di prescrivere il biosimilare piuttosto che l'originator endovena o l'originator sottocute è una decisione che spetta comunque al medico prescrittore il quale è responsabile della scelta terapeutica come riconosciuto dalla vigente normativa e dai position paper di AIFA¹⁶ e di ESMO¹⁷.

Uso di rituximab endovena e sottocute nel Lazio

Dei 9.398 cicli di trattamento per il rituximab osservati nel 2018 (Figura 1), il 39,1% viene somministrato per via sottocutanea; l'utilizzo del biosimilare ha riguardato 2.166 cicli (23.1%).

Figura 1. Numero di cicli rituximab nel 2018, trend per mese



DIEPI Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

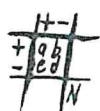
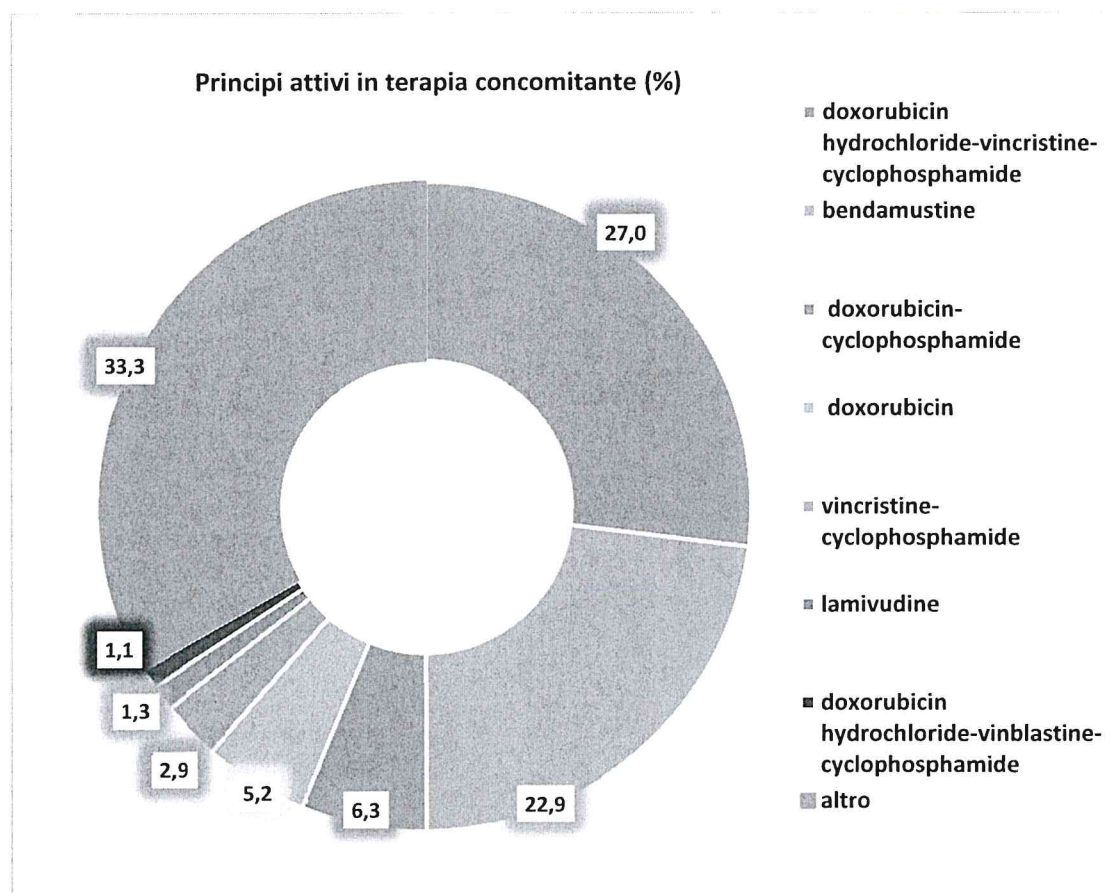
ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

Individuata la data di erogazione del ciclo di rituximab, è stato effettuato un linkage con la farmaceutica diretta per identificare i trattamenti concomitanti ($\pm$ 2giorni). Il 66,8% dei cicli riguardava l'assunzione di rituximab in monoterapia; tra le terapie associate al rituximab le più frequenti, in associazione singola o multipla, erano cyclophosphamide (n=1492, 47,8%), doxorubicin hydrochloride (n=1451, 46,5%), seguite da vincristine (n=1160, 37,2%) (Figura2).

Figura 2. Distribuzione dei principi attivi in terapia concomitante con rituximab



DIEPI Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

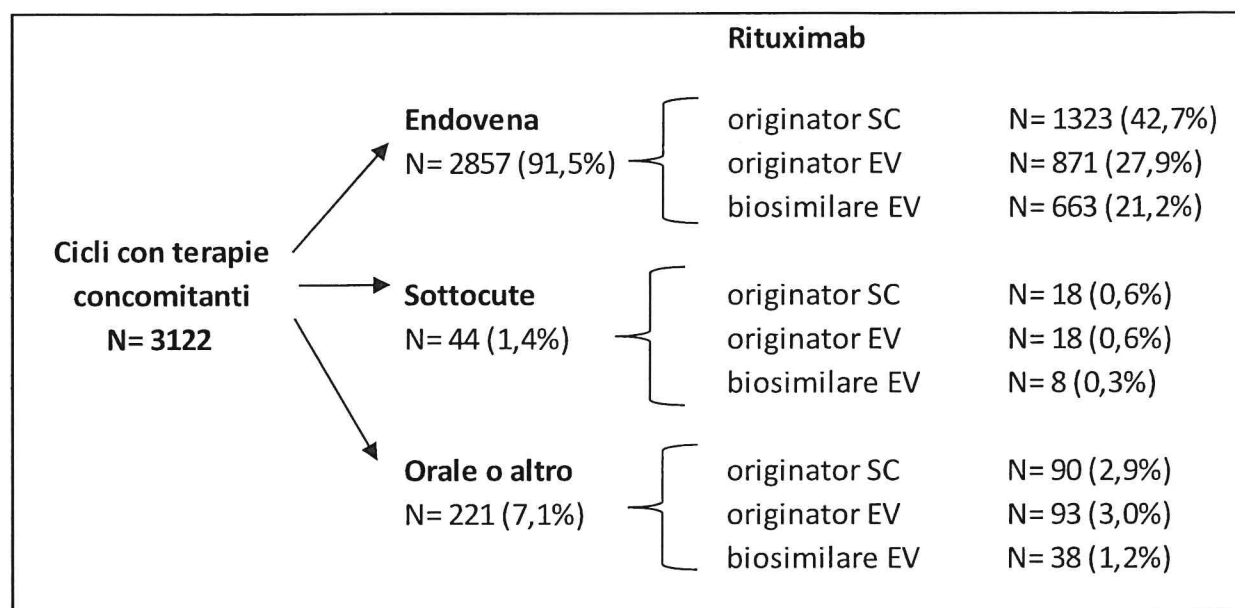
ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

Tra i cicli di rituximab in terapia concomitante (N=3122), il 42,7% veniva somministrato per via sottocutanea nonostante la presenza di un altro farmaco somministrato attraverso l'accesso endovenoso (Figura 3).

Figura 3. Flow chart dei cicli di terapia concomitante con rituximab



Il pattern prescrittivo del rituximab (originator SC, originator EV, biosimilare EV) risulta estremamente eterogeneo per struttura di erogazione con un range interquartile di 45.4 punti percentuali (Figura 4) e non sembra influenzato dal volume di cicli erogati.

L'eterogeneità rimane evidente anche considerando la tipologia di struttura erogatrice; in particolare per le Aziende ospedaliere universitarie l'uso di originator SC si assesta intorno al 42% (Figura 5).

Figura 4. Volume di cicli di rituximab e modalità di somministrazione - Strutture di erogazione

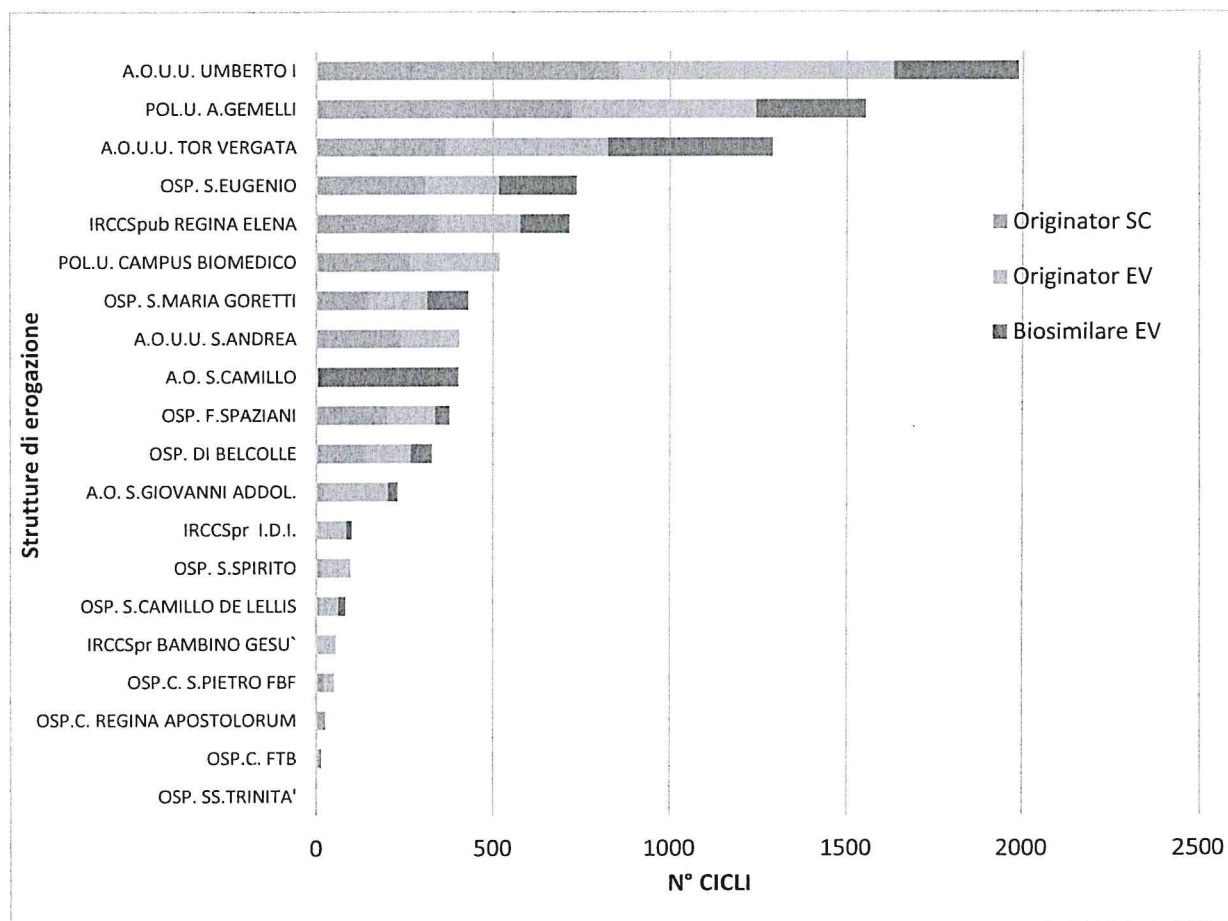


Figura 5. Volume di cicli di rituximab e modalità di somministrazione - Tipologie di strutture di erogazione

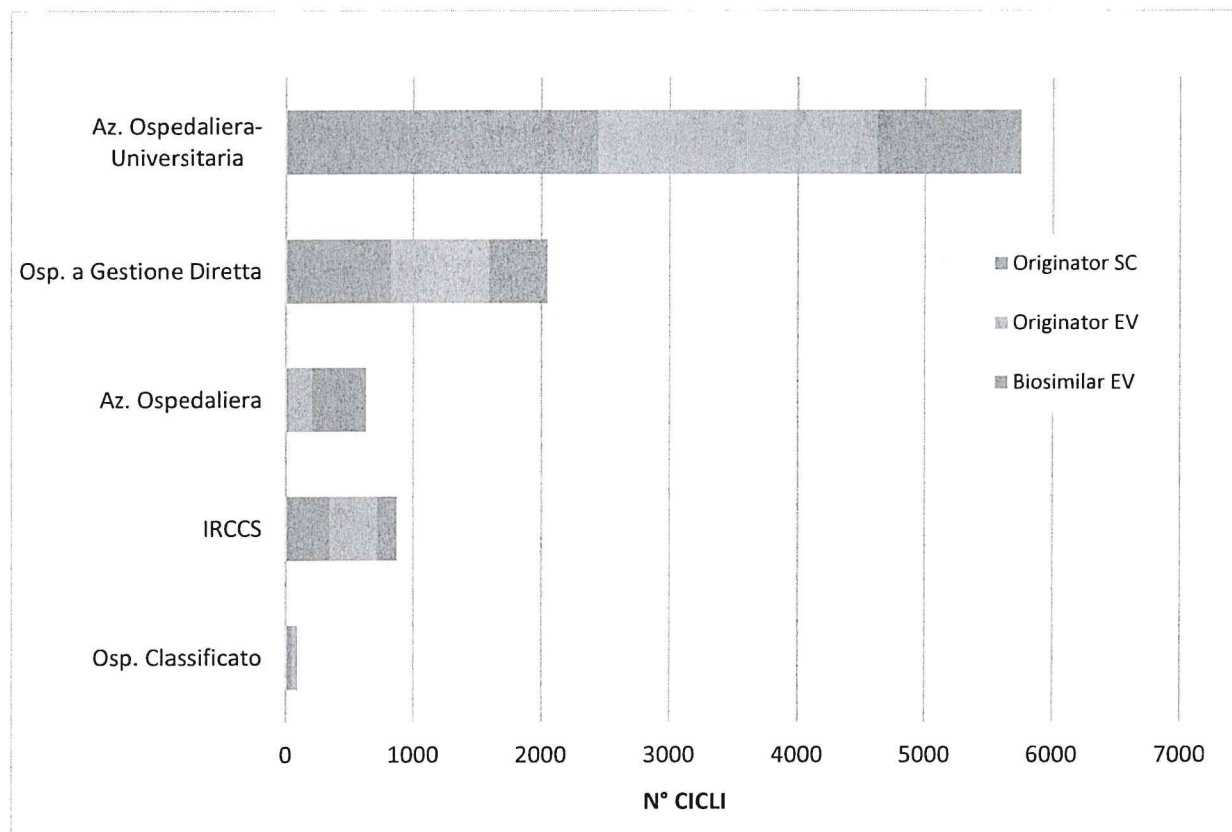
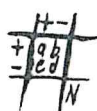


Tabella 2. Impatto economico di rituximab nella regione Lazio e minimizzazione dei costi

INDICAZIONI			originator EV schedula	biosimilare EV schedula	originator SC schedula
A-LNH follicolare	associazione chemio	stadio III-IV	375mg/m2 fino a 8 cicli	375mg/m2 fino a 8 cicli	375mg/m2 EV, poi 1400mg fino a 8 cicli
B-LNH follicolare	mantenimento	non trattati	375mg/m2 ogni 2 mesi fino a 2 anni o prog (12 inf)	375mg/m2 ogni 2 mesi fino a 2 anni o prog (12 inf)	1400mg ogni 2 mesi fino a 2 anni o prog (12 inf)
C- LNH follicolare	mantenimento	recidive	375mg/m2 ogni 3 mesi fino a 2 anni o prog (8 inf)	375mg/m2 ogni 3 mesi fino a 2 anni o prog (8 inf)	1400mg ogni 3 mesi fino a 2 anni o prog (8 inf)
D-LNH follicolare	mantenimento, monoterapia, chemioresistenti e ritrattamento	recidive, stadio III-IV	375mg/m2 ogni settimana per 4 settimane	375mg/m2 ogni settimana per 4 settimane	<i>indicazione non presente</i>
E-LNH CD20 +	associato CHOP		375mg/m2 fino a 8 cicli	375mg/m2 fino a 8 cicli	375mg/m2 EV, poi 1400mg fino a 8 cicli
F-LLC	associazione chemio		375mg/m2 prima e poi 500mg/m2 per 6 cicli totali	375mg/m2 prima e poi 500mg/m2 per 6 cicli totali	<i>indicazione non presente</i>

La tabella 2 riporta il costo attuale dei trattamenti nella regione Lazio per le varie indicazioni autorizzate tenendo conto delle schedule di somministrazione (costo originator EV = 225,47 euro [cf. 100 mg], costo biosimilare EV = 110,8 euro [cf. 100 mg], costo originator SC = 1.219,18 euro [cf. 1.400 mg]). I risparmi medi nel caso di utilizzo del biosimilare EV invece dell'originator EV sono del 51%, invece nel caso dell'uso del biosimilare EV al posto dell'originator SC oscillano tra il 36% e il 44% a seconda del sesso del/la paziente.



DIEP/Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

Tabella 3. Costo medio per un trattamento di rituximab per indicazione terapeutica

INDICAZIONI	uomini							donne						
	originator EV	biosimilare EV	originator SC	Δ costo bio EV vs orig EV	%	Δ costo bio EV vs orig SC	%	originator EV	biosimilare EV	originator SC	Δ costo bio EV vs orig EV	%	Δ costo bio EV vs orig SC	%
A-LNH follicolare	12,784 €	6,282 €	10,132 €	-6,502 €	-51%	-3,850 €	-38%	11,026 €	5,418 €	9,912 €	-5,608 €	-51	-4,494 €	-45%
B-LNH follicolare	19,177 €	9,424 €	14,630 €	-9,753 €	-51%	-5,207 €	-36%	16,539 €	8,127 €	14,630 €	-8,411 €	-51	-6,503 €	-44%
C-LNH follicolare	12,784 €	6,282 €	9,753 €	-6,502 €	-51%	-3,471 €	-36%	11,026 €	5,418 €	9,753 €	-5,608 €	-51	-4,335 €	-44%
D-LNH follicolare	6,392 €	3,141 €		-3,251 €				5,513 €	2,709 €		-2,804 €	-51		
E-LNH CD20 +	12,784 €	6,282 €	10,132 €	-6,502 €	-51%	-3,850 €	-38%	11,026 €	5,418 €	9,912 €	-5,608 €	-51	-4,494 €	-45%
F-LLC	9,588 €	4,712 €		-4,877 €				8,269 €	4,064 €		-4,206 €	-51		

Dall'analisi delle erogazioni di rituximab 2018 risulta una spesa complessiva di oltre 15 milioni di euro, di cui circa il 40% attribuibili all'originator SC.

Attualizzando i costi al 2019 la spesa si riduce del 30% per un totale stimato pari a 10,7 milioni di euro.

Un possibile scenario di utilizzo delle versioni disponibili di rituximab è stato valutato per il 2019, prevedendo un uso della versione biosimilare EV pari al 67,5%, riducendo così l'uso dell'originator EV al 7,5% e dell'originator SC al 25%.

Tale previsione comporterebbe un risparmio atteso di circa 2,5 milioni di euro.

Tabella 4. Spesa osservata tra gennaio e settembre 2018 attualizzata con i costi 2019

RITUXIMAB	Trattamenti	%	Pazienti	Spesa 2018	Mg medi per trattamento	Spesa attualizzata costi 2019
Biosimilare EV	2.166	23,1	723	3.136.058 €	650	1.559.953 €
Originator EV	3.554	37,8	1.411	6.357.783 €	650	5.208.698 €
Originator SC	3678	39,1	841	5.786.079 €	1400	4.484.144 €
	9.398		2.975	15.279.920 €		10.700.839 €

Tabella 5. Scenario di utilizzo ipotizzato per il 2019 e risparmio previsto

RITUXIMAB	Trattamenti	%	Spesa
Biosimilare EV	6.344	67,5	4.568.697 €
Originator EV	705	7,5	1.033.019 €
Originator SC	2.350	25,0	2.864.463 €
	9.398		8.466.179 €

-2.234.660 €

In conclusione, i vantaggi della somministrazione di rituximab endovena sono soprattutto economici e considerata l'equivalenza con il Mabthera® endovena, i rituximab biosimilari sono preferibili quando si opta per questa modalità di somministrazione per quelle che sono le indicazioni attualmente approvate; è evidente che queste considerazioni sono valide solo quando c'è sovrapposibilità di indicazioni approvate tra i diversi prodotti.



DIEPI Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

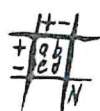
Sintesi delle raccomandazioni per il place in therapy del rituximab biosimilare, originator e sottocute

	Tutte le indicazioni
LNH follicolare	<i>Rituximab biosimilare EV</i>
LNH follicolare in monoterapia	<i>Rituximab biosimilare EV o Rituximab SC in gruppi di pazienti selezionati secondo preferenze del paziente e con richiesta motivata</i>
LNH CD20+ associato al CHOP o altra chemio	<i>Rituximab biosimilare EV</i>
LLC associato chemio	<i>Rituximab biosimilare EV (tranne Riximyo®)</i>

- I nuovi farmaci onco-ematologici hanno un impatto economico molto elevato ed è quindi necessario liberare risorse per trattare i pazienti sempre con la massima equità, qualità, efficacia e sicurezza.
- Sulla problematica dello switch, recenti studi internazionali e le analisi dei dati di farmacovigilanza sui biosimilari mostrano risultati in linea con la posizione assunta ed espressa da AIFA nel suo II Position Paper che garantisce il trattamento anche ai pazienti già in cura.
- Originatori e biosimilari possono essere utilizzati in maniera intercambiabile sia nei pazienti nuovi che in quelli già in trattamento.
- Dal punto di vista farmaco-economico la scelta se utilizzare originator EV, originator biosimilare o originator SC a parità di indicazione approvata, è una operazione di minimizzazione dei costi. Tenuto conto delle valutazioni economiche effettuate in questo lavoro, la scelta di non preferire il trattamento più economico dovrebbe essere dimostrata localmente dal punto di vista dei costi complessivi sostenuti e può tener conto di casi particolari sotto responsabilità e scelta del clinico in base alle preferenze del paziente.
- Sarebbe auspicabile il trattamento di tutte/i le/i pazienti, nel caso delle indicazioni sovrapponibili, con rituximab EV aggiudicato in gara, tranne nel caso di gruppi selezionati di pazienti.
- È raccomandabile non avviare nuovi trattamenti sottocute. La somministrazione SC del rituximab può essere considerata rispetto a quella EV solo in un gruppo selezionato di pazienti, previa richiesta personalizzata e motivata.
- Rivalutare caso per caso per i trattamenti attuali con il sottocute, tenendo conto sia del profilo di sicurezza, sia del beneficio economico delle formulazioni a parità di efficacia. La discussione delle opzioni con la/il paziente rimane percorso fortemente raccomandato.
- L'applicabilità delle raccomandazioni sopra riportate deve poter tener conto della numerosità dei posti letto/Poltrone disponibili all'interno dei singoli Day Hospital. Ove possibile bisognerà considerare gli aspetti organizzativi collegati ad un utilizzo più efficiente delle postazioni per le infusioni endovena.
- Verrà effettuato un monitoraggio dell'andamento prescrittivo per struttura per la verifica dell'impatto delle raccomandazioni condivise.

Referenze

1. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, Offner FC, GomezCodina J, Belch A, Cunningham D, Wassner-Fritsch E, Stein G. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4579-86.
2. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 ; 346:235-42.
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376:1164-74.
4. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Bouabdallah R, Catalano J, Brice P, Haioun C, Martín A, Moller Pedersen L, Delmer AJ, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Casasnovas RO, Intragumtornchai T, Ribrag V, Gomes Silva M, Nicolas-Virelizier E, Lister T, Estell J, Milone G, Sonet A, Assemet J, Zeuner H, Coiffier B and Tilly H. Long term follow-up of the PRIMA study: half of the patients receiving Rituximab maintenance remain progression free at 10 years. *Blood* 2017 130:486.
5. Coiffier B. Pharmacokinetics, efficacy and safety of the rituximab biosimilar CT-P10. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:923-933.
6. Documento regionale del Veneto di approfondimento sui Medicinali Biosimilari (Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 17.05.2018, ex DGR n. 425 del 06.04.2017).
7. Jurczak W et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol* 2017; 4:e350-e61.
8. Kim WS et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, noninferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e362-e73.
9. Ogura M, Sancho JM, Cho SG, Nakazawa H, Suzumiya J, Tumyan G, Kim JS, Lennard A, Mariz J, Ilyin N, Jurczak W, Lopez Martinez A, Samoilova O, Zhavrid E, Yañez Ruiz E, Trnny M, Popplewell L, Coiffier B, Buske C, Kim WS, Lee SJ, Lee SY, Bae YJ, Kwak LW. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5: e543-e553.
10. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Boehnke A, Berge C, Genevray M, Zharkov A, Dixon M, Brewster M, Barrett M, MacDonald D. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017; 4:e272-e282.
11. Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, Ilhan O, Marolleau JP, Nagler A, Rueda A, Tani M, Turgut M, Osborne S, Smith R, Pfreundschuh M. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica*. 2017; 102:1913-1922.
12. Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, Medina-Rodriguez FG, Hrycaj P, Wiland P, Lee EY, Shesternya P, Kovalenko V, Myasoutova L, Stanislav M, Radominski S, Lim MJ, Choe JY, Lee SJ, Lee SY, Kim SH, Yoo DH. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CTP10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*. 2017; 31:369-377.
13. Tony HP, Krüger K, Cohen SB, Schulze-Koops H, Kivitz AJ, Jeka S, Vereckei E, Cen L, Kring L, Kollins D. Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71:88-94.



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 1**



**REGIONE
LAZIO**

14. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10086):2304-2316.
15. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370:1101-10.
16. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf
17. Schiestl M, Krendyukov A. The ESMO position paper on biosimilars in oncology: enhancing the provision of accurate education and information. *ESMO Open*. 2017; 2:e000245.