"Valutazione del dosaggio dei livelli di farmaco circolante e di anticorpi anti-farmaco in pazienti affetti da malattie croniche intestinali in terapia con Remicade (Infliximab) nel passaggio al farmaco biosimilare (Remsima)"

15/05/2016 – 15/11/2016

Le biotecnologie hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di pazienti hanno già beneficiato dei farmaci biologici approvati per la cura di molte malattie quali, ad esempio, le malattie infiammatorie croniche intestinali.
Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e definire la migliore gestione delle risorse disponibili. Se da un lato un vasto numero di farmaci biologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di questi farmaci ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale.
La perdita di copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "biosimilari" , medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettale. La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta per questo un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro.

Il trattamento con Infliximab della malattia di Crohn e della colite ulcerosa è stato approvato in Italia da oltre 15 anni. A partire da febbraio 2016, in accordo con le autorizzazioni all'immissione in commercio europea e italiana, è stato introdotto sul mercato e reso disponibile per il trattamento con infliximab nelle sue varie indicazioni cliniche un biosimilare di infliximab (CT-P13, commercializzato con due i nomi commerciali di Remsima™ e Inflectra ™). Il processo approvativi da parte delle agenzie regolatorie ha appurato che il prodotto rispettasse le caratteristiche richieste per essere utilizzato in tutte le indicazioni del farmaco originatore, tuttavia l'utilizzo è stato dapprima limitato dai clinici a soggetti che non avessero mai ricevuto in passato alcun trattamento con infliximab.
L'approvazione dei farmaci biosimilari segue una serie di valutazioni qualitative estremamente rigide, tuttavia l'utilizzo su più vasta scala potrebbe portare a identificare eventi avversi rari o alterazioni del prodotto non relative alla sua struttura clinica che potrebbero condizionare una minore efficacia; attualmente gli studi registrativi sono stati volti a dimostrare l'equivalenza terapeutica ed immunologia in soggetti non precedentemente esposti al trattamento con infliximab.
In un momento storico caratterizzato da penuria di risorse economiche da dedicare alla gestione della Sanità, i farmaci biosimilari possono rappresentare un fattore di minor costo per il SSN e offrire l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici ad un maggior numero di pazienti. La commercializzazione dei biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimiliari possono innescare

meccanismi di competitività sul prezzo, avendo comunque per definizione un costo inferiore. In secondo luogo i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di farmaci innovativi.
Le società scientifiche supportano ad oggi una variazione nell'atteggiamento verso l'utilizzo dei farmaci biosimilari con uno "switch" da un trattamento efficace con l'originatore al suo biosimilare, ed i dati di letteratura pubblicati nell'arco dell'ultimo anno circa supportano una sostanziale sicurezza di tale atteggiamento clinico.

L'utilizzo dei dosaggi dei livelli circolanti (o trough levels) di farmaco prima di una infusione successiva, si è rivelata essere una tecnica affidabile per stimare l'efficacia del farmaco, e i test in grado di rilevare infliximab "originatore" si sono dimostrati in grado di misurare anche il suo biosimilare. Livelli elevati di infliximab circolante sono stati associati a maggiore probabilità di efficacia clinica, per contro a minori livelli di farmaco circolante, si è associata maggiore probabilità di perdita di controllo sui sintomi della malattia. Parallelamente è stato evidenziato che la comparsa di anticorpi circolanti anti-farmaco correla con maggiore probabilità di eventi avversi (in particolare reazioni infusionali) e di minori livelli di farmaco circolante (e di conseguenza maggiore rischio di perdita di controllo di malattia). La valutazione in una casistica di soggetti che vengono sottoposti a switch terapeutico da infliximab originatore a biosimilare potrebbe servire come strumento per rilevare reattività anti-farmaco precoci, eventualmente in rapporto a reazioni anti-farmaco che potrebbero minare l'efficacia a lungo termine del farmaco stesso. Viceversa una stabilità di trough levels potrebbe essere un ottimo indicatore di assenza di tali processi e un ulteriore supporto all'utilizzo in pratica clinica del nuovo prodotto a minore costo. A questo scopo potrebbe altresì essere utile una simile valutazione anche in una coorte di soggetti mai sottoposti prima al trattamento con infliximab, che iniziano direttamente il trattamento con farmaco biosimilare, e un confronto dei dati ottenuti in questa popolazione con quelli ottenuti nella popolazione sottoposta a switch farmacologico.

OBIETTIVI E DISEGNO DELLO STUDIO:

Obiettivo primario del presente studio è quello di verificare, in una popolazione di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e colite ulcerosa), trattati in accordo con le indicazioni registrare dei farmaci e in un contesto di vita reale:

1. la sicurezza clinica dello switch terapeutico da infliximab originatore a suo biosimilare
2. le variazioni dei livelli circolanti di farmaco dopo lo switch terapeutico da infliximab originatore a suo biosimilare

Obiettivi secondari sono quelli di verificare:

- il tasso di comparsa di anticorpi anti-farmaco dopo lo switch da infliximab originatore a suo biosimilare
- l'efficienza clinica dello switch da infliximab originatore a suo biosimilare in termini di mantenimento dello stato di remissione
- il tasso di ottimizzazione dopo lo switch da infliximab originatore a suo biosimilare

- la frequenza di interventi terapeutici addizionali che si rendono eventualmente necessari dopo lo switch da infliximab originatore a suo biosimilare.

Verranno infine confrontati i livelli di farmaco circolante e la comparsa di anticorpi anti-farmaco nei pazienti passati alla somministrazione del farmaco biosimilare dal farmaco originatore rispetto ai pazienti che iniziano la terapia direttamente con il farmaco biosimilare.

Previo parere favorevole allo studio da parte del Comitato Etico Interaziendale, i soggetti partecipanti allo studio saranno selezionati tra tutti i pazienti consecutivi in cui uno switch da infliximab originatore a biosimilare sarà stato proposto dal Curante.
I pazienti che accetteranno di partecipare allo studio previa firma di apposito consenso informato, verranno seguiti clinicamente in accordo con gli standard clinici e con le scelte del clinico senza variazioni interventistiche studio-specifiche.
Verrà effettuato, come unica procedura supplementare per supportare con misura biologica l'assenza di effetti significativi dello switch, un prelievo ematico per il dosaggio dei livelli circolanti (trough levels) e degli anticorpi anti farmaco prima dello switch e prima delle infusioni successive a 3-6 e 12 mesi dallo switch per ciascun paziente. Nella coorte di pazienti che iniziano la terapia direttamente con il farmaco biosimilare verrà eseguito il primo prelievo dopo la fase di induzione, e successivamente a 3-6 e 12 mesi.
I campioni saranno sierati, aliquotati e stoccati a –20°C sino al momento del dosaggio stesso. L'obiettivo di arruolamento è di includere 50 pazienti affetti da IBD sottoposti a switch terapeutico da infliximab originatore a suo biosimilare, e circa 30 pazienti affetti da IBD che iniziano la terapia direttamente con farmaco biosimilare.

Al momento è stata preparata tutta la documentazione necessaria per la sottomissione al Comitato Etico Interaziendale e siamo in attesa che si concluda l'iter approvativo per poter proseguire con lo studio.

Il prestatore d'opera
(dr.ssa Cristina Guiotto)

Il Responsabile Scientifico del progetto
(dr. Rodolfo Rocca)