

**MEDICINALI BIOSIMILARI**

(Documento approvato nella seduta del 15 ottobre 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013)

Premessa

Negli ultimi anni, la biotecnologia ha permesso lo sviluppo di medicinali biologici impiegati per il trattamento di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico quali ad esempio tumori, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative.

I medicinali biologici sono tuttavia gravati da costi molto elevati dovuti sia allo sviluppo che alla produzione e ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità della spesa farmaceutica.

Molti medicinali biologici sono ancora in fase di sviluppo clinico, ma altri hanno perso o sono in procinto di perdere la copertura brevettuale favorendo l'introduzione nel mercato dei biosimilari, medicinali simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia rispetto al medicinale di riferimento.

I medicinali biosimilari, disponibili mediamente ad un prezzo inferiore di circa il 30% rispetto al medicinale di riferimento, rappresentano una grande opportunità per lo sviluppo di un mercato competitivo e concorrenziale necessario alla sostenibilità economica del SSN, mantenendo al tempo stesso garanzie di sicurezza e qualità per il paziente¹.

Ciononostante, molti clinici appaiono restii a considerare i biosimilari come un'opzione terapeutica per i loro pazienti. In Italia si registra ancora un impiego limitato di questi medicinali, anche se nel 2014 si è osservato un incremento dei consumi per tutti i biosimilari, soprattutto per le epoetine (+111,6% vs 2013) e i fattori di crescita granulocitari (+33,7% vs 2013), consentendo una riduzione della spesa per queste categorie terapeutiche rispettivamente del 3% e dell'11% rispetto al 2013, a fronte di un incremento complessivo delle dosi consumate².

Permane una notevole variabilità interregionale, con la quota di consumo di biosimilare sul totale delle 3 molecole (epoetine, filgrastim, somatropina) massima in Trentino (57%) e minima in Calabria (7%)³. Il Veneto si posiziona al quinto posto con il 44%, dopo Toscana (53%), Valle d'Aosta e Piemonte (entrambe al 47%).

Il contenimento della spesa generato dall'utilizzo dei biosimilari è un'occasione da cogliere nella misura maggiore possibile, considerandolo non come una riduzione di disponibilità economiche da parte del SSN, ma piuttosto come un ponderato strumento di gestione della risorse pubbliche finalizzato a garantire un più ampio accesso alle cure.

Obiettivo del presente documento è quello di migliorare la conoscenza sui biosimilari e di fornire le informazioni necessarie per chiarire in maniera esaustiva gli aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi medicinali.

Quesito 1: Cos'è un medicinale biologico? Come si produce? In che cosa differisce dai medicinali "classici"?

Secondo la definizione dell'EMA con il termine medicinale biologico viene indicato *“un medicinale che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità”*⁴.

I medicinali biologici sono costituiti da ormoni, enzimi, emoderivati, medicinali immunologici e anticorpi monoclonali prodotti o estratti da un sistema biologico oppure derivati da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia (tecnologie di DNA ricombinante, espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o eucarioti, metodi a base di ibridomi e anticorpi monoclonali). Molti medicinali biologici sono prodotti utilizzando cellule geneticamente modificate. Ogni produttore ha proprie linee cellulari uniche e sviluppa processi produttivi esclusivi. La produzione di medicinali biologici include processi quali fermentazione e purificazione. I processi produttivi per i medicinali biologici sono altamente sensibili ed è fondamentale che vengano controllati accuratamente per ottenere risultati costanti e garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale.

I medicinali classici sono invece sintetizzati mediante i tradizionali processi di sintesi chimica.

Oltre che per le tecniche di produzione, i medicinali biologici differiscono dai medicinali "classici" per la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di manifestare modifiche durante e dopo il processo di produzione. Tutti i passaggi del processo di produzione possono introdurre elementi di differenziazione che contribuiscono all'unicità del prodotto.

Quesito 2: Cosa sono i medicinali biosimilari?

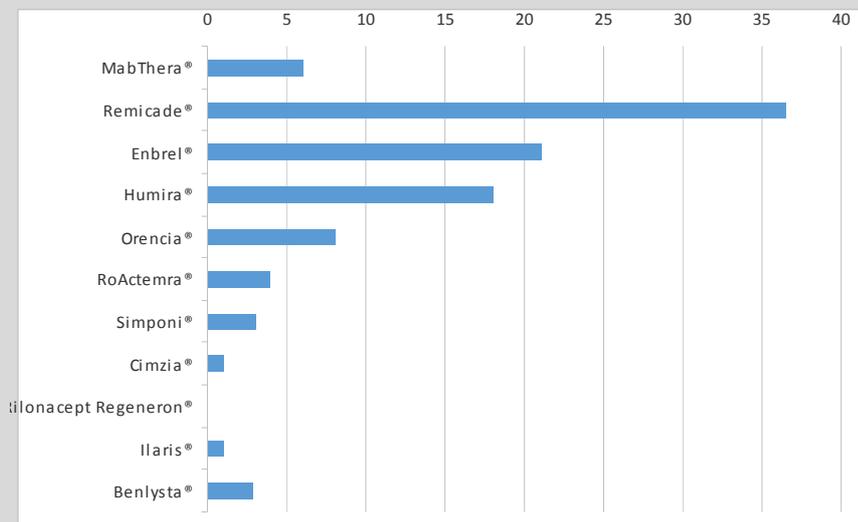
Secondo la definizione dell'EMA con il termine biosimilare viene indicato *“un medicinale che contiene una versione copia di un medicinale biologico già autorizzato (medicinale di riferimento) nell'Unione Europea con dimostrata somiglianza in termini di qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia effettuata sulla base di un esercizio di comparabilità (comparability exercise)”*⁵.

Alla scadenza del brevetto che protegge la tecnica di produzione, il medicinale biologico può essere riprodotto e messo in commercio ad un prezzo inferiore. Il biosimilare che ne deriva, come del resto il biologico di riferimento, presenta un certo grado di variabilità naturale e viene approvato dopo che sia stato dimostrato che tale variabilità ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento, dovute alla natura complessa e alle tecniche di produzione, non influiscono sulla sicurezza e sull'efficacia.

Il biosimilare e il medicinale di riferimento non sono quindi identici, essendo ottenuti mediante modalità differenti, ma simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia⁶.

Biosimilare e medicinale di riferimento sono molecolarmente simili e hanno equivalenza clinica, come lotti diversi del medicinale di riferimento. I medicinali biologici comunemente in uso hanno subito variazioni al processo di produzione molte volte da quando sono stati approvati per la commercializzazione. Ad esempio, Enbrel® (etanercept) o Remicade® (infliximab) hanno subito rispettivamente più di 20 e 35 cambiamenti nei loro processi produttivi (Figura 1)⁷. Per questo motivo ci sono linee guida che regolamentano i test ai quali il medicinale deve essere sottoposto per garantire che, a prescindere da qualsiasi cambiamento avvenga al processo produttivo, qualità, efficacia e sicurezza restino sovrapponibili⁸⁻⁹.

Figura 1 – Variazioni al processo di produzione dei medicinali biologici di riferimento dopo l'immissione in commercio (modificata graficamente da ⁽⁷⁾)



Quesito 3: I medicinali biosimilari sono i medicinali equivalenti?

I medicinali biosimilari non sono medicinali equivalenti.

Il medicinale equivalente è sviluppato per essere identico al prodotto di sintesi chimica di riferimento essendo il processo di produzione standardizzato e costantemente riproducibile.

Il biosimilare invece si ottiene da un processo produttivo biotecnologico che presenta nelle varie fasi un certo grado di variabilità tale per cui non è identico al prodotto biologico di riferimento, ma simile in termini di qualità, efficacia e sicurezza⁶.

Quesito 4: Il processo di approvazione dei medicinali biosimilari è diverso da quello dei medicinali equivalenti?

Dal momento che il biosimilare è essenzialmente simile ma non identico al suo medicinale di riferimento, il suo iter registrativo è molto differente da quello dei medicinali equivalenti per i quali è sufficiente la dimostrazione della bioequivalenza⁶.

Secondo il D.Lgs. n. 219/2006, un medicinale equivalente è definito come un *“medicinale che ha la stessa composizione quali-quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità”*¹⁰. Il medicinale equivalente deve essere per legge bioequivalente al medicinale di riferimento. Di conseguenza, ai fini dell'immissione in commercio, non è necessario che vengano condotti studi di sicurezza ed efficacia, poiché sono già stati fatti per il medicinale di riferimento.

Al contrario, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare si basa sulla dimostrazione di biosimilarità, intesa come comparabilità con il prodotto di riferimento, attraverso l'*“esercizio di comparabilità”*, che comprende l'insieme delle procedure di confronto graduale che inizia con studi di qualità (comparabilità fisico-chimico-biologica) e continua con la valutazione della comparabilità pre-clinica (studi pre-clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità.

L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti⁵⁻⁶.

L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti⁶.

Quesito 5: Chi autorizza l'uso dei medicinali biosimilari?

Nell'Unione Europea, tutte le richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici, incluse quelle dei biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura centralizzata. Di conseguenza, l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati membri dell'Unione.

Per ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare è necessario che il prodotto biologico di riferimento abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo⁶.

L'EMA ha pubblicato dei Concept Paper e delle Linee Guida sia generali per i biosimilari, sia specifiche sulla dimostrazione di biosimilarità e sulle singole categorie di medicinali biosimilari (epoetine, ormone della crescita, fattori di crescita granulocitari, anticorpi monoclonali, etc)¹¹. Tali Linee Guida sono revisionate regolarmente.

Quesito 6: Quali sono le differenze tra biosimilari di prima e seconda generazione?

Con i biosimilari di anticorpi monoclonali inizia la seconda generazione dei biosimilari.

Dal punto di vista farmacologico, sia i biosimilari di proteine terapeutiche (biosimilari di prima generazione) che i biosimilari di anticorpi monoclonali sono prodotti con le tecniche di biologia molecolare e la loro similarità con il prodotto di riferimento viene dimostrata attraverso l'"esercizio di comparabilità"¹².

Anche l'iter registrativo dei biosimilari di seconda generazione non è diverso da quelli di prima generazione. Quello che può cambiare è la quantità, la complessità e il tipo di dati che vengono richiesti dall'EMA dal momento che per ciascuna molecola ci sono delle Linee Guida specifiche.

In generale, dal momento che per tutti i farmaci biologici piccole differenze nella struttura dovute ad esempio alla microeterogeneità propria del processo produttivo possono portare a modifiche importanti del rapporto rischio/beneficio del prodotto, un anticorpo monoclonale, essendo più grande, può presentare un grado di incertezza strutturale superiore. Di conseguenza, la quantità di dati richiesti dall'Ente regolatorio per valutarne la comparabilità può essere maggiore¹².

Quesito 7: Vi sono differenze in termini di qualità, sicurezza ed efficacia tra il biosimilare e il prodotto di riferimento?

L'"esercizio di comparabilità" ha l'obiettivo di individuare eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti⁵⁻⁶.

Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento⁶.

La comparabilità pre-clinica e clinica è effettuata mediante specifici studi controllati di valutazione delle

proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica e garantisce che eventuali differenze osservate in termini di qualità non abbiano alcun impatto sulla sicurezza ed efficacia del medicinale biosimilare rispetto al medicinale di riferimento⁶.

Quesito 8: Che cosa si intende per estrapolazione delle indicazioni?

L'estrapolazione delle indicazioni consiste nella decisione da parte di EMA di estendere i dati di efficacia e sicurezza dimostrati per una indicazione per la quale il biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il medicinale di riferimento è approvato.

Secondo l'EMA: *“Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tenere conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni”*¹³.

Il *Committee for Medical Products for Human Use* dell'EMA stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base delle evidenze scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità approfondita e in conformità ad opportune giustificazioni scientifiche⁶.

Nel caso in cui non sia chiaro se la sicurezza e l'efficacia confermate per un'indicazione siano pertinenti anche per altre indicazioni, devono essere richiesti ulteriori dati, in particolare se:

- il principio attivo del medicinale di riferimento interagisce con più recettori che possono avere un impatto differente a seconda dell'indicazione terapeutica;
- il principio attivo stesso ha più di un sito attivo, ognuno dei quali può avere un impatto differente a seconda dell'indicazione terapeutica;
- l'indicazione terapeutica scelta per l'estrapolazione non rappresenta quella più sensibile a rilevare tutte le possibili differenze di efficacia e sicurezza¹³.

Quesito 9: Come viene monitorata la sicurezza del biosimilare dopo l'autorizzazione?

Le aziende produttrici di medicinali biologici e biosimilari sono tenute a istituire un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei prodotti per un periodo post-commercializzazione, durante il quale le Autorità regolatorie possono svolgere ispezioni periodiche del prodotto, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio.

Ogni azienda deve presentare assieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio un piano di gestione del rischio (*“Risk Management Plan”*; EU-RMP) che descriva il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, e delinea le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale. L'EU-RMP deve descrivere inoltre le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica.

L'EU-RMP deve essere approvato dalle Autorità competenti prima dell'immissione in commercio del

medicinale.

La nuova normativa europea sulla farmacovigilanza prevede inoltre l'inclusione di un testo standard nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo che inviti sanitari e pazienti a segnalare ogni reazione avversa sospetta (ADR)¹⁴. Per tutti i farmaci, ma soprattutto per biologici e biosimilari, è importante la precisa identificazione del medicinale: la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di ADR ad un farmaco biologico/biosimilare siano riportati la denominazione del prodotto e il numero di lotto.

Sempre la legislazione comunitaria dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES)¹⁴.

Lo scopo degli studi PASS è quello di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (ad es. i fenomeni di immunogenicità). Gli studi PAES invece hanno l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia del medicinale nei casi in cui esistano incertezze che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione.

Quesito 10: Cosa si intende per immunogenicità?

Una caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità ovvero la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo⁶.

La struttura molecolare e il processo di produzione dei biologici hanno un ruolo importante sul potenziale immunogenico di questi medicinali al punto che possono essere riconosciuti dal corpo come "estranei" (a differenza dei medicinali di sintesi chimica che sono generalmente troppo piccoli per essere riconosciuti dal sistema immunitario) e indurre reazioni immunitarie indesiderate con conseguente perdita di efficacia.

Fortunatamente la maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate sono moderate e non producono effetti negativi nel paziente e solo raramente influenzano la salute e la sicurezza del paziente⁶.

L'immunogenicità può essere influenzata da fattori correlati al medicinale stesso quali ad esempio il processo di fabbricazione, la formulazione e la stabilità, nonché da fattori correlati al paziente quali lo stato della malattia, il patrimonio genetico, lo stato immunitario e lo schema terapeutico¹⁵⁻¹⁶.

I medicinali biologici sono particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre data la variabilità intrinseca delle molecole e la complessità delle tecniche di produzione, al punto tale che possono sussistere differenze anche tra lotti diversi dello stesso prodotto. Per questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici, anche informazioni specifiche sul processo di produzione e sul potenziale immunogenico e problemi di sicurezza che possono derivare, controllando in maniera rigorosa che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione avvenga in ottemperanza alle specifiche linee guida⁶.

Quesito 11: Cosa si intende per sostituibilità automatica? Qual è la posizione dell'AIFA in merito alla sostituibilità automatica tra medicinali di riferimento e biosimilari?

La sostituibilità fa riferimento alla pratica di sostituire un medicinale con un altro medicinale, spesso più economico per il SSN o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

La sostituibilità automatica si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore⁶.

Attualmente, la sostituibilità automatica è possibile solo per i medicinali equivalenti inseriti nella lista di trasparenza.

In merito alla sostituibilità automatica tra medicinale di riferimento e biosimilare, l'AIFA ha chiarito che medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, essendo tra loro simili ma non identici, e non li ha inclusi nelle liste di trasparenza, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica.

Quesito 12: Cosa si intende per intercambiabilità? Qual è la posizione dell'AIFA in merito alla intercambiabilità tra medicinali di riferimento e biosimilari?

L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto in qualsiasi paziente⁶.

Secondo l'AIFA, la scelta di trattamento con un medicinale biologico o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. L'AIFA tuttavia considera che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive"⁶.

Quesito 13: Qual è la posizione della Regione Veneto in merito all'intercambiabilità tra medicinali di riferimento e biosimilari? Si differenzia tra biosimilari di prima e di seconda generazione?

Dopo anni di commercializzazione, i biosimilari di somatropina, epoetina alfa e filgrastim possono essere ritenuti a tutti gli effetti equivalenti terapeutici dei prodotti biologici di riferimento dal momento che:

- gli studi spontanei pubblicati sino ad ora non hanno mai suggerito una non-sovrapposibilità tra biosimilare e farmaco di riferimento;
- vi è stato un crescente utilizzo di questi farmaci in Europa senza che siano emerse particolari problematiche;

- sono stati eseguiti studi PASS ed altre valutazioni di farmacovigilanza senza che l'EMA ritenesse opportuno intervenire per modificare le condizioni di commercializzazione dei singoli biosimilari;
- **sono stati sottomessi ed esaminati da parte dell'EMA diversi PSUR (Periodic Safety Update Report) e non sono emerse criticità;**
- **esistono in letteratura dimostrazioni che nella pratica clinica lo switch tra prodotto di riferimento e biosimilare (e viceversa), ma anche e soprattutto tra differenti prodotti di riferimento, è comune;**
- **non c'è un razionale scientifico per ritenere che lo switch tra differenti prodotti di riferimento presenti rischi diversi rispetto allo switch tra prodotto di riferimento e biosimilare¹⁷.**

La Regione Veneto considera che i biosimilari di prima generazione, qualora costituiscano un vantaggio economico, non solo sono fortemente raccomandati nei pazienti naive ma debbano essere parimenti considerati dai medici prescrittori ogniqualvolta sussistano le condizioni cliniche per uno switch dal medicinale di riferimento.

Relativamente ai biosimilari di seconda generazione, l'unico attualmente disponibile in Italia è infliximab. A febbraio 2015 sono stati commercializzati due prodotti biosimilari di infliximab (Remsima[®] e Inflectra[®]) autorizzati per le stesse indicazioni terapeutiche dell'originatore Remicade[®] sulla base della dimostrazione di similarità in un esercizio di comparabilità che ha previsto analisi bioanalitiche, precliniche e cliniche.

Le fasi 1 e 2 dell'esercizio di comparabilità hanno dimostrato che le qualità fisico-chimiche e la funzione/attività biologica di infliximab biosimilare e infliximab originatore sono sovrapponibili e che la microeterogeneità è presente tanto nel biosimilare quanto nell'originatore¹⁸.

Per quanto riguarda la valutazione della comparabilità clinica sono stati condotti gli studi clinici PLANETRA e PLANETAS^{19, 20}.

Lo studio PLANETAS randomizzato, prospettico, multicentrico, a gruppi paralleli in doppio cieco è stato condotto su 250 pazienti affetti da spondilite anchilosante, con malattia da almeno 3 mesi e in fase attiva¹⁹. Il disegno dello studio ha previsto la randomizzazione in doppio cieco dei pazienti al trattamento per 54 settimane con infliximab biosimilare 5 mg/kg, somministrato alla settimana 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane o al trattamento con infliximab originatore alle stesse dosi e schema di somministrazione. Alla fase di randomizzazione è seguita una fase di estensione in aperto per un ulteriore anno di trattamento. L'endpoint primario è stata la valutazione del profilo farmacocinetico (AUC e Cmax) tra biosimilare e prodotto di riferimento, valutati tra le settimane 22 e 30. Gli endpoint secondari sono stati la valutazione di parametri addizionali di farmacocinetica, valutazione di efficacia alle settimane 14 e 30, indici di funzionalità e qualità della vita, valutazione della sicurezza e valutazione dell'immunogenicità mediante rilevazione di anticorpi anti-medicinale.

I risultati dello studio PLANETAS hanno dimostrato che infliximab biosimilare e prodotto di riferimento hanno un profilo farmacocinetico equivalente per tutti i parametri valutati anche in termini di efficacia terapeutica, sicurezza e immunogenicità.

Le valutazioni di efficacia e sicurezza sono stati gli obiettivi principali del secondo studio clinico di confronto tra infliximab biosimilare e infliximab originatore: lo studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, PLANETRA condotto su 606 pazienti con artrite reumatoide attiva e risposta inadeguata al metotrexato. Anche questo studio ha previsto una fase di randomizzazione in doppio cieco seguita da una fase di estensione in aperto²⁰. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che raggiungevano il punteggio ACR20 (miglioramento del 20% secondo i criteri dell'American College of Rheumatology) alla 30a settimana. Sono stati valutati anche endpoint secondari di efficacia (ACR50 e ACR70), di condizioni generali di salute, di farmacocinetica, farmacodinamica, immunogenicità e sicurezza.

Anche i risultati dello studio PLANETRA hanno dimostrato la sovrapponibilità tra i due farmaci valutati per tutti gli endpoint considerati di efficacia (anche ACR 50 e ACR70), sicurezza, farmacocinetica e

farmacodinamica²⁰.

Al termine delle 54 settimane, i pazienti potevano entrare in un'estensione in aperto dello studio per 12 mesi. Dei 302 pazienti arruolati nell'estensione, 158 hanno continuato con il biosimilare (maintenance group) e 144 sono passati dall'originatore al biosimilare (switch group). ACR 20/50/70 sono risultati sovrapponibili tra i 2 gruppi alla 78a e 102a settimana. Anche il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile²¹.

Sulla base dei risultati dell'esercizio di comparabilità, EMA ha considerato possibile per infliximab biosimilare l'estensione a tutte le altre indicazioni del medicinale di riferimento: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite psoriasica e psoriasi¹⁸.

In Norvegia è in corso uno studio che ha l'obiettivo di valutare la possibilità di passare dal trattamento con infliximab originatore a infliximab biosimilare in pazienti con artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica, colite ulcerosa, malattia di Crohn e psoriasi a placche²². È stato programmato l'arruolamento di 500 pazienti e si stima che il periodo di trattamento di 52 settimane dell'ultimo paziente arruolato nello studio terminerà alla fine di aprile 2016.

Nel frattempo, esperienze limitate di pratica clinica condotte nel nord Europa su pochi pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa²³, psoriasi a placche²⁴ e artrite reumatoide e spondilite anchilosante²⁵ evidenziano che l'efficacia e la sicurezza di infliximab biosimilare sono sovrapponibili ad infliximab originatore.

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) nei due position paper pubblicati dichiara che il biosimilare di infliximab dovrebbe essere utilizzato solo nell'indicazione per cui il medicinale ha effettuato trial clinici di comparabilità rispetto ad infliximab e che l'estensione ad altre patologie quali la spondiloartrite assiale, enteropatica e l'artropatia psoriasica dovrebbe essere validata da studi clinici. In aggiunta, la SIR raccomanda di utilizzare i biosimilari nei pazienti naive e di evitare la sostituibilità da infliximab originatore a biosimilare e viceversa, auspicando inoltre un'adeguata tracciabilità, valutazione e stretta sorveglianza degli eventi avversi e un adeguato controllo dell'immunogenicità²⁶.

L'ordinanza del Consiglio di Stato del 1 ottobre 2015 sull'utilizzo dei medicinali biosimilari, nel respingere il ricorso di Msd Italia contro la Regione Toscana, ha sottolineato come il passaggio dal medicinale di riferimento al biosimilare sia possibile anche nei pazienti non naive, poiché *“secondo il position paper dell'Aifa e l'ulteriore letteratura scientifica richiamata nell'atto d'appello, sussistono casi in cui il farmaco già utilizzato può o addirittura deve essere sostituito con altro biosimilare (quando la precedente esposizione al farmaco sia sufficientemente distante nel tempo e quando dall'impiego dello specifico farmaco siano emersi degli inconvenienti per il paziente)”*²⁷.

La Regione Veneto, alla luce di quanto sopra riportato ed essendo stata dimostrata la sicurezza ed efficacia del biosimilare in fase di autorizzazione ma essendo ancora esiguo il numero di pazienti che hanno assunto tali medicinali nella pratica clinica e in attesa dei risultati dello studio norvegese sullo switch, raccomanda l'utilizzo dei biosimilari di seconda generazione nei pazienti naive, mentre considera l'eventuale switch dal medicinale di riferimento un'opzione terapeutica a disposizione del clinico.

È auspicabile che i Centri prescrittori, come già avvenuto per i biosimilari di prima generazione, si adoperino in un percorso guidato ad acquisire evidenze post-marketing, sfruttando anche le opportunità messe a disposizione dalla Regione con i bandi per la presentazione di progetti di ricerca.

Quesito 14: Gli altri Paesi Europei si sono espressi in merito alla sostituibilità automatica tra medicinali di riferimento e biosimilari?

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei diversi stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia⁶.

In Francia i farmacisti possono sostituire un biologico prescritto con il biosimilare solo all'inizio di un ciclo di trattamento, se il biosimilare appartiene allo stesso gruppo del prodotto prescritto (gruppo simile biologico individuato dall'*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) e se il medico prescrittore non ha esplicitamente proibito la sostituzione. Il medico prescrittore deve dunque specificare in ricetta se un determinato biologico viene prescritto per la prima volta, mentre in caso di sostituzione, il farmacista è tenuto ad informare il medico²⁸.

In Germania i farmacisti possono sostituire un prodotto biotecnologico con un altro se sono stati autorizzati avendo il medesimo medicinale di riferimento e se sono stati fabbricati dallo stesso produttore mediante lo stesso processo produttivo. L'unica differenza tra questi prodotti sostituibili è la loro denominazione commerciale²⁹.

Al momento, quindi, a parte la Francia, nessuno Stato ha esplicitamente consentito la sostituzione dei biologici di produttori diversi^{28,30}.

Quesito 15: Qual è la posizione dell'FDA?

In ambito esclusivamente statunitense, il termine intercambiabile riferito ad un biologico indica che il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che lo ha prescritto⁶.

La legislazione americana, a differenza di quella europea, ha introdotto la definizione di intercambiabilità al momento dell'autorizzazione del prodotto biosimilare.

Secondo l'FDA, un prodotto biologico definito intercambiabile è biosimilare al prodotto di riferimento e si prevede produca lo stesso risultato clinico del prodotto di riferimento. Per essere definito intercambiabile, deve essere dimostrato che il rischio associato al biosimilare in termini di sicurezza o di ridotta efficacia nello switch dal prodotto di riferimento non è maggiore rispetto al mantenimento del prodotto di riferimento senza switch³¹.

Ad ottobre 2014, l'FDA ha reso disponibile il "Purple Book", un volume che elenca i medicinali biologici, compresi eventuali biosimilari e prodotti biologici intercambiabili autorizzati dall'FDA stessa³². I medicinali biologici, qualora definiti "intercambiabili" dall'FDA, possono essere sostituiti l'uno con l'altro dal farmacista senza l'intervento prescrittivo del medico.

Va tuttavia segnalato che ad oggi l'FDA ha autorizzato un unico biosimilare, il filgrastim, per le stesse indicazioni del prodotto di riferimento, senza però definirlo intercambiabile.

Quesito 16: Quali sono i vantaggi economici derivanti dalla disponibilità dei medicinali biosimilari?

Le terapie innovative targetizzate, sebbene sicuramente più mirate, portano almeno nel breve termine ad una crescita dei costi non controbilanciata da un incremento delle risorse economiche disponibili.

Dal momento che risorse aggiuntive non ce ne sono e che dalle genericazioni non arriveranno ulteriori significative liberazioni di risorse, i biosimilari possono senza dubbio contribuire alla sostenibilità economica del SSN, anche se in misura sicuramente inferiore a quanto finora avvenuto con gli equivalenti.

Le dimensioni del risparmio dipendono da molti fattori.

Innanzitutto i prezzi: a differenza degli equivalenti, la normativa sui biosimilari prevede l'implementazione di studi ("esercizio di comparabilità") che comportano un notevole dispendio di risorse. Questo aspetto, sommato alla maggiore complessità produttiva, spiega perché l'attesa riduzione del prezzo determinata dai biosimilari sia stata finora significativamente minore rispetto a quanto registrato con gli equivalenti (-30% vs -55%)¹.

La maggior disponibilità di biosimilari per tutti i biotecnologici in scadenza, creando condizioni di competizione economica con la coesistenza sul mercato di più prodotti comparabili, e l'ultimo Decreto legge sugli enti territoriali convertito con modificazioni dalla legge 06 agosto 2015 n. 125, che prevede la ricontrattazione del prezzo per i biologici a brevetto scaduto in assenza dell'avvio di una procedura di negoziazione del biosimilare, potrà influire positivamente sui prezzi³³.

L'accoglienza da parte di clinici e pazienti e le scelte regolatorie devono fare il resto, tenendo anche conto che dopo anni di commercializzazione i dubbi sull'equivalenza terapeutica tra medicinali di riferimento e biosimilari di prima generazione sono stati ampiamente fugati¹².

Quesito 17: Quali medicinali biosimilari sono attualmente disponibili?

Ad oggi sono commercializzati in Italia i biosimilari di epoetina, filgrastim, follitropina alfa, infliximab e ormone della crescita (Tabella 1).

Tabella 1: biosimilari attualmente disponibili in Italia*

Principio attivo	Biosimilare
Epoetina	Abseamed [®] , Binocrit [®] , Retacrit [®]
Filgrastim	Nivestim [®] , Ratiograstim [®] , Tevagrastim [®] , Zarzio [®]
Follitropina alfa	Bemfola [®]
Infliximab	Inflectra [®] , Remsima [®]
Somatropina	Omnitrope [®]

*Fonte: Farmadati – aggiornamento ad ottobre 2015

Quesito 18: Qual è l'utilizzo dei medicinali biosimilari nella Regione Veneto? Quali sono i potenziali risparmi che si possono produrre attraverso l'impiego dei biosimilari nella Regione Veneto?

Nell'anno 2014 la spesa per biosimilari in Veneto è stata di 4,5 milioni di €, con un incremento del 32% rispetto al 2013. Ad incrementare maggiormente è somatropina (+68%), seguito dalle epoetine (+41%), mentre filgrastim diminuisce (-2%)³⁴. Il 74% della spesa per biosimilari è di epoetine, il 18% per filgrastim e il rimanente 8% per somatropina.

Rapportando il consumo di biosimilari alla categorie terapeutiche di appartenenza, solo il 44% del totale delle dosi di epoetine distribuite è biosimilare, mentre per i fattori di crescita granulocitari e la somatropina la quota di dosi di biosimilari distribuite corrisponde rispettivamente al 71% e al 12%.

L'utilizzo dei biosimilari presenta una notevole variabilità interaziendale. In particolare, per le epoetine la quota di biosimilari oscilla tra l'8 e l'85%, per i fattori di crescita granulocitari tra il 25 e il 99%, mentre per somatropina tra lo 0 e il 30%.

Il risparmio ottenibile su base annua in caso di raggiungimento a livello regionale del valore target assegnato con DGR 2525/2014 per epoetina, filgrastim, somatropina ed infliximab è stimato in 2,5 milioni di € per il 2015. A questi va aggiunto il possibile risparmio generato dal biosimilare di follitropina alfa, entrato in commercio a metà 2015, quantificato in 40 mila €.

Quesito 19: Quali sono i prossimi biosimilari ad entrare in commercio?

Sulla base dell'elenco dei medicinali in pre-registrazione presso l'EMA³⁵, nonché di quelli valutati ai fini dell'inserimento in classe C(nn) da parte di AIFA³⁶, si evince che i biosimilari ad essere commercializzati nel corso del 2016 saranno enoxaparina sodica, etanercept ed insulina glargine.

Ipotizzando per tali medicinali un prezzo inferiore al 30% rispetto al medicinale di riferimento e ammettendo che dalla data di scadenza del brevetto l'utilizzo del biosimilare aumenti, in termini di confezioni, del 10% l'anno, la Regione Veneto potrebbe ottenere un risparmio pari a 1,6 milioni di € nel 2016 che si andrebbe ad aggiungere al risparmio generato dal consolidamento del mercato dei biosimilari in commercio da più tempo.

Quesito 20: Cosa è emerso dai risultati preliminari dello studio ESAVIEW sulla sicurezza delle epoetine condotto nella Regione Veneto?

La Regione Veneto ha coordinato allo studio ESAVIEW, uno studio di coorte osservazionale, prospettico condotto su pazienti con insufficienza renale cronica dializzati ed in trattamento con epoetine (biosimilari o originator), il cui obiettivo era quello di valutare il profilo di sicurezza di tali farmaci prescritti conformemente alle indicazioni di registrazione ed utilizzati nelle condizioni di normale pratica clinica*.

L'outcome era rappresentato dall'incidenza di eventi avversi nei pazienti emodializzati trattati con epoetine (originator o biosimilari).

Tra l'1/10/2013 e il 31/03/2015 sono stati monitorati 984 pazienti (provenienti da 16 centri di emodialisi veneti) di cui 780 (79%) hanno ricevuto un'unica epoetina durante tutto lo studio (monoterapia), mentre 204 (21%) hanno avuto uno o più switch.

Di questi 204 pazienti, 99 hanno avuto uno switch stabile (unico cambio di terapia - il passaggio più frequente è stato da un originator verso il biosimilare Binocrit®), 37 uno switch multiplo (più cambi di terapia), mentre i rimanenti 68 uno switch occasionale (passaggio da una epoetina all'altra che ha comportato l'utilizzo, per uno dei due farmaci, di un numero di DDD < 10% rispetto alle DDD totali somministrate a quel paziente).

Dei pazienti in monoterapia, 376 hanno ricevuto Binocrit®, 255 Eprex®, 100 Aranesp®, 43 Neorecormon®, 4 Retacrit® e 2 Mircera®.

Da un'analisi preliminare dei dati, non emergono differenze nella frequenza di eventi avversi tra il gruppo in monoterapia (62%) e quello con switch stabile (61%).

Non si sono osservate differenze nemmeno nella frequenza di eventi avversi nei pazienti in monoterapia trattati con Eprex® (65%) e il biosimilare Binocrit® (66%).

Una considerazione che può essere fatta è che lo switch è ormai frequente nella pratica clinica dal momento che circa un quinto dei pazienti arruolati hanno cambiato prodotto nel corso dello studio.

* Lo studio ESAVIEW ha coinvolto 4 regioni (Veneto coordinatrice del progetto, Liguria, Molise e Sardegna).

Indicatori
<ol style="list-style-type: none">1. quota di DDD di epoetina biosimilare sul totale delle DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica B03XA $\geq 62\%$2. quota di DDD di filgrastim biosimilare sul totale delle DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica L03AA $\geq 93\%$3. quota di DDD di somatropina biosimilare sul totale delle DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica H01AC01 $\geq 23\%$4. quota di DDD di infliximab biosimilare sul totale delle DDD di L04AB02 $\geq 10\%$5. quota di pazienti in trattamento con gonadotropine biosimilari sul totale di pazienti sottoposte a gonadotropine ricombinanti $\geq 10\%$
<p>Metodologia di calcolo Sono considerati i consumi in distribuzione diretta, DPC, convenzionata e consumi ospedalieri.</p> <p>Indicatore 1: numeratore = DDD di epoetina biosimilare denominatore = DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica B03XA</p> <p>Indicatore 2: numeratore = DDD di filgrastim biosimilare denominatore = DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica L03AA</p> <p>Indicatore 3: numeratore = DDD di somatropina biosimilare denominatore = DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica H01AC01</p> <p>Indicatore 4: numeratore = DDD di infliximab biosimilare denominatore = DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica L04AB02</p> <p>Indicatore 5: numeratore = pazienti con la prescrizione di almeno una confezione di gonadotropine biosimilari denominatore = pazienti con la prescrizione di almeno una confezione di gonadotropine ricombinanti (follitropina alfa ricombinante e follitropina beta ricombinante: ATC=G03GA05 e G03GA06).</p>

Bibliografia

1. d'Angela D, Spandonaro F. Il contributo dei biosimilari alla sostenibilità della spesa. Sole 24 ore Sanità 21 luglio 2015.
2. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2014_0.pdf accesso del 31 agosto 2015.
3. Elaborazione Centro Studi Assogenerici su dati IMS HEALTH. <http://www.assogenerici.org/2011/biosimilari.asp?s=2&p=1&modulo=biosimilari> accesso del 31 agosto 2015.
4. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/837805/2011; 27 settembre 2012.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 Rev 1; 23 ottobre 2014.
6. AIFA Position Paper - I farmaci biosimilari; 13 maggio 2013.
7. Schneider C.K. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* March 2013; 72:315-6
8. Weise M et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*, 2014; 124: 3191-6
9. EMA: Note for Guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (ICH Q5E), June 2005
10. Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.
11. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true accesso del 31 agosto 2015.
12. Genazzani A, Minghetti P. Focus sul segmento più promettente dei biosimilari: gli anticorpi monoclonali. *Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico* 2013; 4 (1): 19-23. http://issuu.com/hpshealth/docs/biosimilari_web accesso del 31 agosto 2015.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005, Rev. 1; 18 December 2014.
14. Direttiva 2010/84/UE del parlamento europeo e del consiglio del 15 dicembre 2010.
15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/06. 13 December 2007.
16. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/06 Rev. 1. 24 September 2015.
17. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: working paper 2014.
18. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMACHMP/589317/2013. Assessment report: REMSIMA (INFLIXIMAB).
19. Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605-12.
20. Yoo DH et al. A randomised, double-blind, parallel group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613-20.

21. Yoo DH et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3319. (Presented at American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2013 San Diego, CA. Oct 25-30).
22. Diakonhjemmet Hospital AS. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of switching from innovator infliximab to biosimilar infliximab compared with continued treatment with innovator infliximab in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, Crohn's disease and chronic plaque psoriasis.
23. Jahnsen J. Esperienze di pratica clinica con infliximab biosimilare nel trattamento delle IBD. *Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico* 2015; 6 (1): 16-17.
24. Tveit K.S. Esperienze di pratica clinica con infliximab biosimilare in dermatologia. *Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico* 2015; 6 (1): 18-19.
25. Sokka T. Clinical Experience with Infliximab Biosimilar – Switch from Remicade. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:717
26. Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sulla prescrizione dei farmaci biosimilari. 14 luglio 2015.
27. Ordinanza Consiglio di Stato numero 04516/2015.
28. *Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico* 2014; 5 (2): 5. http://issuu.com/hpshealth/docs/biosimilari_04_06_2014_def_bassa accesso del 31 agosto 2015
29. Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari. Processo sulla responsabilità d'impresa nel settore farmaceutico "Access to Medicines in Europa" (L'accesso ai medicinali in Europa"). Documento di consenso 2013.
30. Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2013; 2 (5): 11-19.
31. Background Information: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations (Purple Book) <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm> accesso del 31 agosto 2015.
32. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm> accesso del 31 agosto 2015.
33. Decreto legge del 19 luglio 2015, n. 78 "Disposizioni urgenti in materia di enti territoriali" convertito con modificazioni dalla legge 06 agosto 2015 n. 125.
34. Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco. Regione Veneto. Indicatori di appropriatezza prescrittiva e focus su alcune categorie terapeutiche ad alto costo. Gennaio-dicembre 2014. http://www.cruf.veneto.it/sites/5382dfcf574c0fe81c000001/assets/55423177574c0f389f000029/Report_trimestrale_indicatori_farmaceutica_gen-dic_2014.pdf accesso del 31 agosto 2015.
35. EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805083eb accesso del 31 agosto 2015
36. AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/dati-sulle-liste-dei-farmaci-open-data> accesso del 31 agosto 2015.