



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **112** DEL **13 SET. 2018**

OGGETTO: Medicinali Biosimilari. Aggiornamento a maggio 2018.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il “Documento regionale di approfondimento sui Medicinali Biosimilari” aggiornato a maggio 2018, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 17.5.2018.

IL DIRETTORE GENERALE AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA** la D.G.R. n. 425 del 6.4.2017 “Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci istituita con D.G.R. n. 952 del 18.6.2013. Integrazione delle funzioni della Commissione Tecnica Regionale Farmaci e delle Commissioni Terapeutiche Aziendali. Aggiornamento della composizione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci” che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di “esprimere pareri o raccomandazioni su singoli farmaci o categorie terapeutiche” e “di redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici”, stabilendo altresì che le determinazioni della CTRF, valutate l’efficacia e la sostenibilità economica delle stesse, siano recepite con provvedimento del Direttore Generale dell’Area Sanità e Sociale;
- VISTO** il proprio decreto n. 90 del 25.7.2017 di recepimento del documento relativo ai medicinali biosimilari aggiornato a Giugno 2017
- RILEVATA** la necessità di aggiornamento del suddetto documento, alla luce delle nuove entità terapeutiche disponibili, delle evidenze emerse successivamente alla stesura del precedente documento e della pubblicazione nello scorso aprile 2018 del secondo *position paper* di AIFA sui farmaci biosimilari;
- ESAMINATO** quindi il “Documento regionale di approfondimento sui Medicinali Biosimilari”, licenziato dalla CTRF nella seduta del 17.5.2018;

DECRETA

1. di recepire il “Documento regionale di approfondimento sui Medicinali Biosimilari” aggiornato a maggio 2018, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 17.5.2018, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
3. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
4. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

Fto Dr. Domenico Mantoan





**Documento regionale 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)

Data di aggiornamento del documento: Maggio 2018



Commissione Tecnica Regionale Farmaci

- dr.ssa Giovanna Scroccaro – Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici – Regione del Veneto (Presidente)
- dr.ssa Chiara Alberti – Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- dr.ssa Margherita Andretta – UOC HTA – Azienda Zero
- prof. Corrado Barbui – Psichiatria – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- prof. Bruno Bonetti – Neurologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- prof. Enzo Bonora – Endocrinologia diabetologia e malattie del metabolismo – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- dr. Maurizio Cancian – Medico di Medicina Generale – SIMG
- dr. Roberto Castello – Medicina Generale e Sezione Decisione Clinica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- prof. Ercole Concia – Malattie Infettive – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- prof. Pierfranco Conte – Oncologia Medica - Istituto Oncologico Veneto
- dr. Michele De Boni – Gastroenterologia - ULSS n.1 Dolomiti
- dr.ssa Annalisa Ferrarese – Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS n. 5 Polesana
- dr.ssa Teresa Gasparetto – Amministratore Delegato CORIS VENETO
- prof.ssa Cecilia Giron – Farmacologia Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università degli Studi di Padova
- prof. Roberto Leone – Farmacologia Clinica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- dr. Fabrizio Nicolis – Direttore Sanitario – Ospedale "Sacro Cuore-Don Calabria" - Negrar
- prof. Paolo Pauletto – Dipartimento di Medicina Interna – Azienda ULSS n. 2 Marca Trevigiana
- prof. Giorgio Perilongo - Dipartimento ad Attività Integrata Sperimentale (DAIS) per la Salute della Donna e del Bambino - Azienda Ospedaliera Padova
- prof. Leonardo Punzi – Reumatologia – Azienda Ospedaliera Padova
- prof. Lorenzo Rocco – Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali – Università degli studi di Padova
- dr. Loris Roncon – Cardiologia – Azienda ULSS n. 5 Polesana
- prof. Gianpietro Semenzato - Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova
- dr. Michele Tessarin – Direttore Medico - Azienda ULSS n. 2 Marca Trevigiana
- dr. Giorgio Vescovo – Medicina interna - Azienda ULSS n.6 Euganea
- dr. Andrea Vianello – Fisiopatologia Respiratoria - Azienda Ospedaliera di Padova
- dr.ssa Silvia Vigna – Area Sanità e Sociale - Regione del Veneto
- dr. Lucio Zanon – Medico di Medicina Generale – FIMMG
- dr. Vincenzo Gigli – Presidente Senior Veneto

Segreteria della Commissione Tecnica Regionale Farmaci

- dr.ssa Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici – Regione del Veneto

Segreteria Scientifica

- dr.ssa Anna Michela Menti – UOC HTA – Azienda Zero
- dr. Matteo Polini – UOC HTA – Azienda Zero
- dr. Giorgio Costa – UOC HTA – Azienda Zero



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 con un lieve incremento nel 2016 rispetto all'anno precedente del solo consumo di epoetine (+20,3%). Per le altre categorie terapeutiche si registra un decremento di impiego del biosimilare pari a: -10,5% per i fattori di crescita, -11,5% per la somatropina e -26,2% per infliximab².

Nel 2017 permane una notevole variabilità interregionale di consumo di biosimilare sul totale, che per le 3 molecole sopra citate più infliximab va da un massimo in Valle D'Aosta e Piemonte (82,8%), a un minimo in Calabria (14,4%). Il Veneto si posiziona al quinto posto con il 67,6%, dopo il Trentino A.A (70,6%) e la Liguria (69,9%)³.

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 delle risorse pubbliche finalizzato a garantire un più ampio accesso alle cure. Per tale motivo, è fondamentale che le Regioni e le Aziende Sanitarie promuovano quanto più possibile l'uso dei biosimilari e nello stesso tempo monitorino che, in corrispondenza della genericazione di una molecola, non ci sia una crescita non spiegabile di altre molecole appartenenti alla stessa categoria terapeutica o con la medesima indicazione ancora coperte da brevetto.

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 o ottenute attraverso un processo biologico, e che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; 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, tutti i medicinali biologici differiscono dai medicinali "classici" per la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di manifestare alcune modifiche co- e post-traduzionali (ad esempio differenti profili di glicosilazione). Tutti i passaggi del processo di produzione di qualsiasi medicinale biologico possono introdurre elementi di differenziazione che contribuiscono all'unicità del prodotto⁵.

Quesito 2. Cos'è un medicinale biosimilare?

Secondo la definizione dell'EMA, con il termine biosimilare viene indicato *“un medicinale biologico sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico già autorizzato (medicinale di riferimento). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale biologico di riferimento, anche il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”*⁴⁻⁶.

Un medicinale biosimilare autorizzato è impiegato in genere nella stessa dose per trattare le stesse affezioni del medicinale di riferimento. Eventuali precauzioni specifiche da osservare per l'assunzione del medicinale di riferimento valgono in generale anche per il medicinale biosimilare⁴.

Quesito 3. I processi di produzione dei medicinali biologici differiscono da quelli dei biosimilari?

Il biosimilare e il medicinale di riferimento sono ottenuti mediante processi produttivi differenti che permettono però di ottenere dei prodotti simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia⁵⁻⁷.

In taluni casi il farmaco biosimilare può essere ottenuto da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, così da presentare profili di qualità, per esempio in termini di impurezze e di aggregati,

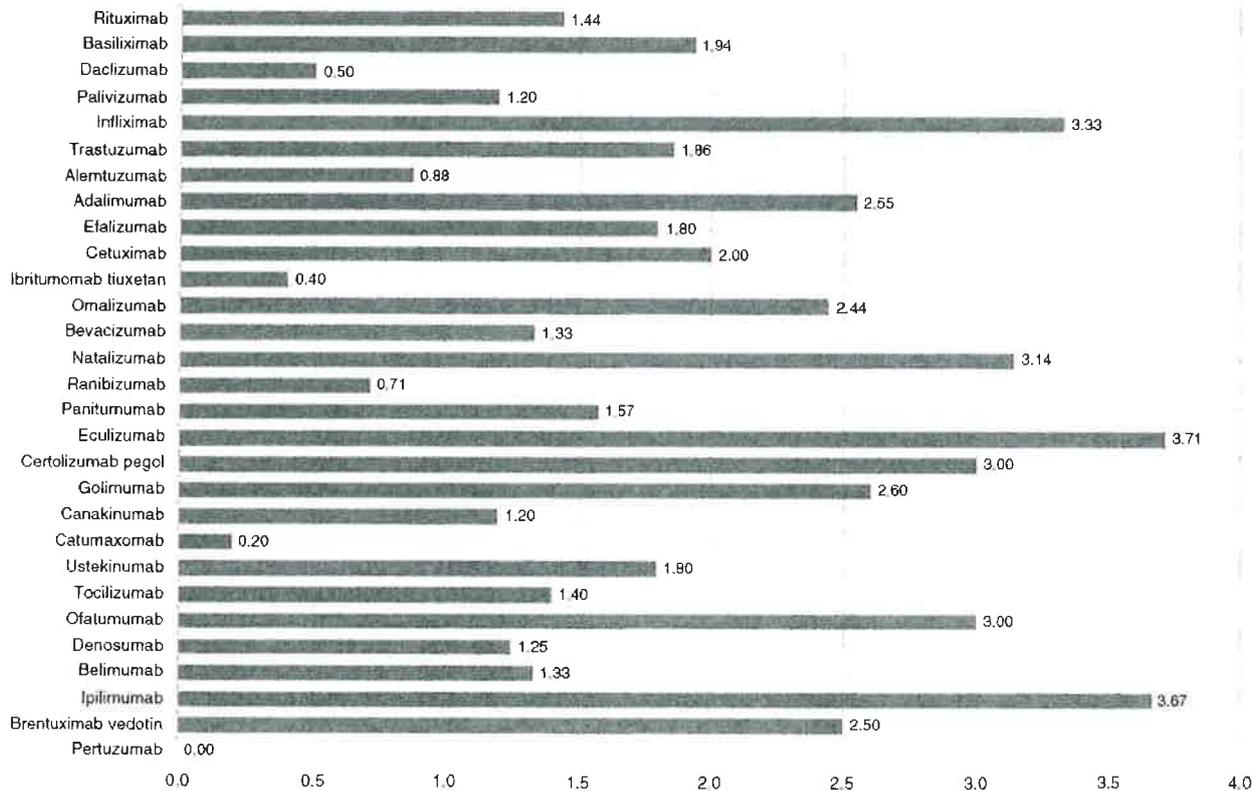


persino migliori rispetto al medicinale di riferimento⁷.

Biosimilare e medicinale di riferimento sono molecolarmente simili e hanno equivalenza clinica, come lotti diversi del medicinale di riferimento⁵. **I medicinali biologici comunemente in uso hanno subito variazioni al processo di produzione molte volte da quando sono stati autorizzati alla commercializzazione** (Figura 1)^{8,9}.

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 sovrapponibili^{10,11}.

Figura 1. Numero medio di variazioni apportate annualmente al processo di produzione dei medicinali biologici di riferimento dopo l'immissione in commercio⁸



Quesito 4. 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 sicurezza⁷. In tabella 1 è riportato un confronto tra le caratteristiche principali dei medicinali equivalenti rispetto ai biosimilari.



Quesito 5. 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 bioequivalenza⁷.

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”*¹². 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.

Diversamente, **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 prodotti⁵⁻⁷.

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 rilevanti⁵⁻⁷.

Le linee guida EMA del 2014⁶ hanno chiarito che al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e di evitare la ripetizione di studi clinici non necessari, è possibile condurre alcuni studi clinici e non clinici (in vivo) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dall'Area Economica Europea da parte di un'Autorità regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA.

Quesito 6. Chi autorizza l'uso dei medicinali biosimilari?

Nell'Unione Europea, tutte le domande 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 Europea^{5,7}.

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 da parte di un'Autorità regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA^{6,7}. 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.)¹³. Tali Linee Guida sono revisionate regolarmente.



Quesito 7. Quali sono le differenze tra biosimilari di prima e seconda generazione?

Con i biosimilari di anticorpi monoclonali inizia la cosiddetta 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”^{6,7,14}. 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 complesso, può potenzialmente presentare un grado di differenza strutturale superiore. Di conseguenza, la quantità di dati richiesti dall'Ente regolatorio per valutarne la comparabilità potrebbe essere maggiore¹⁴.

Quesito 8. Vi sono differenze in termini di qualità, sicurezza ed efficacia tra il biosimilare e il prodotto di riferimento?

Un biosimilare è autorizzato al commercio solo se ha dimostrato di essere clinicamente comparabile all'originator. L'“esercizio di comparabilità” ha infatti 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 prodotti⁵⁻⁷.

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 riferimento⁷.

L'esercizio di 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 clinica⁷.

Si riportano di seguito gli studi di comparabilità clinica di fase III disponibili per i biosimilari di II generazione di più recente introduzione e autorizzati al commercio da EMA (appendice 1): adalimumab (ABP501, BI 695501 e SB5), bevacizumab (ABP 215), etanercept (SB4 e GP2015), infliximab (CT-P13 ed SB2), rituximab (CT-P10 e GP2013) e trastuzumab (SB3). **I risultati hanno dimostrato l'equivalenza terapeutica in termini di efficacia e sicurezza di ciascun biosimilare rispetto al proprio originator, sia per i pazienti naïve che per i pazienti che sono passati da farmaco originator a biosimilare.**

Evidenze cliniche nell'artrite reumatoide (AR)**Biosimilari di adalimumab**

- **ABP 501 (Amgevita® e Solymbic®).** È stato condotto uno studio di fase III¹⁵ verso adalimumab (40 mg sc ogni altra settimana) su 526 pazienti con AR severa (DAS28-CRP pari a 5,6) che ha dimostrato la sua efficacia in termini di percentuale di pazienti che raggiungevano l'ACR20 a 24 settimane di trattamento (espressa come Risk Ratio), evidenziando che il 74,6% dei pazienti trattati con ABP 501 vs il 72,4% con adalimumab, hanno raggiunto l'ACR20 (RR=1,039, IC90%: 0,954, 1,133). L'analisi degli endpoint secondari durante lo studio rispetto al baseline dimostra la stessa diminuzione dell'ACR 50/70 e DAS28-CRP per entrambi i gruppi. Non ci sono differenze in termini di sicurezza e immunogenicità.

- **SB5 (Imraldi®).** Uno studio di fase III¹⁶ su 544 pazienti ha evidenziato la sovrapposibilità di SB5 (40 mg sc ogni altra settimana) verso adalimumab in termini di percentuale di pazienti che a 24 settimane di trattamento hanno raggiunto l'ACR20, rispettivamente nel 72,4% vs 72,2%. Alla settimana 24, 212 pazienti



hanno continuato il trattamento con SB5, 129 hanno continuato con adalimumab mentre 125 sono stati shiftati da adalimumab a SB5. Dopo ulteriori 28 settimane di trattamento, l'ACR20 è stato raggiunto nel 76,9% dei pazienti che hanno continuato SB5, 71,2% dei pazienti che hanno continuato adalimumab e nell'81,1% dei pazienti shiftati da adalimumab a SB5. Anche l'analisi dell'ACR50 dimostra completa sovrapposizione tra i due trattamenti sia nella prima fase dello studio che dopo shift terapeutico. Per la sicurezza, l'analisi a 24 e 52 settimane non ha evidenziato alcuna differenza tra i trattamenti.

- *BI 695501 (Cytelzo®)*. Lo studio di fase III condotto su 645 pazienti (VOLTAIRE-AR)¹⁷ ha dimostrato la medesima efficacia di BI 695501 (40 mg sc ogni altra settimana) rispetto ad adalimumab in termini di percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'ACR20 a 12 e 24 settimane, rispettivamente del 67% vs 61,1% e 69,0% vs 64,5%. Anche gli endpoint secondari (ACR50, 70 e DAS28-CRP) sono risultati sovrapponibili. Dopo 24 settimane, 298 pazienti hanno continuato per altre 24 settimane con BI 695501, 148 hanno continuato con adalimumab mentre 147 sono stati shiftati da adalimumab a BI 695501. Il tasso di risposta a 48 settimane per i tre gruppi (ACR 20/50/70 e DAS28-CRP) è risultato il medesimo. Non sono state evidenziate differenze in termini di sicurezza e immunogenicità.

Biosimilari di etanercept

- *GP2015 (Erelzi®)*. L'efficacia clinica è stata dimostrata con lo studio EQUIRA¹⁸ su 376 pazienti con AR sottoposti al trattamento con 50 mg settimanali di GP2015 oppure di etanercept originator. A 24 settimane dall'inizio del trattamento, la diminuzione di DAS28-CRP è stata pari a -2,80 per GP2015 vs -2,73 dell'originator (Mean difference -0,07 IC95% -0,26, 0,12). In entrambi i gruppi non si sono verificati eventi correlati all'immunogenicità. Gli eventi avversi seri sono stati rispettivamente dello 0,54% vs 2,63%.

Lo studio prevedeva una seconda fase di shift verso il biosimilare del gruppo di pazienti inizialmente trattati con l'originator ma i risultati non sono ancora disponibili.

- *SB4 (Benepali®)*. L'equivalenza terapeutica di SB4 rispetto ad etanercept è stata dimostrata su 596 pazienti con artrite reumatoide¹⁹ in termini di ACR20 a 24 settimane sia nella popolazione "full analysis set" che nella per protocol, rientrando nel margine di equivalenza (FAS, IC95%: -5,24, 9,07, PP, IC95%: -9,41, 4,98). Si è evidenziata un'equivalente risposta terapeutica anche in termini di endpoint secondari (ACR50, ACR70, DAS28). L'efficacia e la sicurezza si sono mantenute fino alla 52esima settimana²⁰.

Per la sicurezza non si sono constatate differenze tra i due trattamenti in termini di incidenza di eventi avversi seri ed eventi correlati al trattamento. Diversamente, si è constatato che un minor numero di trattati con SB4 hanno sviluppato anticorpi rispetto ad etanercept (0,7% vs 13,1%, RR=0,05, IC95%: 0,01, 0,21).

Alla 52esima settimana, 126 pazienti hanno continuato con SB4 mentre 119 sono transitati dall'originator a SB4. Dopo ulteriori 48 settimane, la risposta clinica valutata con l'ACR20 è stata mantenuta nel 77,9% dei pazienti in SB4 vs 79,1% dei pazienti shiftati al biosimilare. Anche l'efficacia si è mantenuta comparabile²¹.

Biosimilari di infliximab

- *CT-P13 (Inflectra® e Remsima®)*. Con lo studio PLANETRA²², condotto su 606 pazienti con AR attiva e risposta inadeguata al metotrexato, si è dimostrato che l'efficacia in termini di ACR20 dopo 30 settimane dall'inizio del trattamento è rientrata nel margine di equivalenza predefinito nello studio ($\pm 15\%$) sia in tutta la popolazione randomizzata (ITT, 95% CI: -6, 10) che nella popolazione per protocol (PP, 95% CI: -4, 12), confermando l'equivalenza terapeutica di CT-P13 rispetto ad infliximab. Alla trentesima settimana gli endpoint secondari (ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI), supportano l'efficacia complessiva del biosimilare in termini di riduzione dell'attività di malattia e controllo dei sintomi.

Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati riportati un numero complessivo di eventi avversi pari a 60,1% nel gruppo CT-P13 e 60,8% nel gruppo originator, la maggior parte dei quali erano lievi o moderati. Dall'analisi del rischio relativo, si evidenzia che CT-P13 è risultato sovrapponibile all'originator in termini di rischio di incorrere in un evento avverso, in un evento correlato al trattamento e nel rischio di immunogenicità.

Lo studio di estensione a 54 settimane ha dimostrato che la comparabilità si mantiene nel tempo²³. Dopo 54 settimane, una quota di pazienti trattati con l'originator hanno subito uno switch al biosimilare (N=144) evidenziando dopo 102 settimane la comparabilità di efficacia (ACR20 pari a 71,8% vs 71,7% del gruppo di mantenimento), immunogenicità (44,8% vs 40,3%) ed eventi avversi (5,6% vs 10,1%), rispetto al gruppo di pazienti in mantenimento con il biosimilare (N=158)²⁴.

- *SB2 (Flixabi®)*. Lo studio RCT di fase III²⁵ di SB2 è stato condotto su 584 pazienti con AR. La percentuale di pazienti che nella popolazione per protocol ha raggiunto il primary endpoint (ACR20) alla settimana 30 è



stata pari al 64% per SB2 rispetto al 66%, rientrando nel margine di equivalenza terapeutica e dimostrando la comparabilità clinica di SB2 vs infliximab ($\pm 15\%$, IC95%: -10,26, 6,51). L'efficacia è stata dimostrata anche nella popolazione "full analysis set" (55,5% vs 59,0% (IC95%: -10,88, 4,97)). Anche gli altri indici di valutazione della malattia sono risultati supportare l'efficacia di SB2 nel trattamento dell'AR di grado moderato-severo (ACR50, ACR70, DAS28). In termini di sicurezza, SB2 appare sovrapponibile all'originator (eventi correlati al trattamento pari rispettivamente a 55,2% vs 58,2%, RR=0,95, IC 95%:0,82, 1,09). Lo studio di estensione a 54 settimane ha dimostrato che la comparabilità si mantiene nel tempo²⁶.

Alla settimana 54, una quota di pazienti trattati con l'originator sono stati shiftati a SB2. La risposta dalla settimana 54 alla 78 in termini di ACR20 è variata da 63,5% a 72,3% nel gruppo shiftato da originator a SB2, da 66,3% a 69,4% nel gruppo trattato solo con l'originator e da 65,6% a 68,3% nel gruppo trattato solo con SB2. Eventi avversi si sono verificati, rispettivamente, nel 36,2%, 35,6% e 40,3%; immunogenicità è stata rilevata rispettivamente nel 14,6%, 14,9% e 14,1% dei pazienti.

Evidenze cliniche nella psoriasi a placche (PSO)

Biosimilari di adalimumab

- *ABP 501 (Amgevita® e Solymbic®)*. E' stato condotto uno studio di fase III²⁷ verso adalimumab (40 mg sc ogni altra settimana) su 350 pazienti con PSO moderata-severa, in cui ABP 501 ha dimostrato di essere clinicamente equivalente ad adalimumab originator con una variazione di risposta PASI a 16 settimane pari a 80,9% rispetto all'83,1% di adalimumab (IC95%: -7,39, 3,02). Non sono state evidenziate differenze in termini di sicurezza e immunogenicità.

Dopo queste prime 16 settimane, i pazienti trattati con ABP 501 che avevano raggiunto una diminuzione del PASI di almeno il 50% sono stati mantenuti con lo stesso trattamento (152 pazienti) per ulteriori 4 settimane; i pazienti del braccio adalimumab (156 pazienti) sono stati invece nuovamente randomizzati al mantenimento dello stesso trattamento (79) oppure verso ABP 501 (77). Anche in questa seconda fase dello studio non sono emerse differenze in termini di eventi avversi e immunogenicità.

Biosimilare di etanercept

- *GP2015 (Erelzi®)*. Uno studio di fase III condotto su 531 pazienti (EGALITY)²⁸ con PSO ha dimostrato la comparabilità clinica di GP2015 (50 mg 2 volte alla settimana per 12 settimane) rispetto a etanercept originator, in termini di percentuale di pazienti che hanno raggiunto il PASI 75 (73,4% vs 75,7%, Risk difference -2,3 IC95% -9,85, 5,3). Dopo la 12^a settimana, lo studio prevedeva una ri-randomizzazione verso un braccio di mantenimento del trattamento assegnato dall'inizio dello studio oppure verso un braccio a shift multiplo (da GP2015 a originator a GP2015, oppure da originator a GP2015 a originator). A 52 settimane, la variazione di PASI (deviazione standard media), rispetto al baseline, si è mantenuta paragonabile tra i due gruppi (rispettivamente del 22,29 vs 22,6). Anche il numero di eventi avversi è risultato comparabile, così come l'immunogenicità²⁹.

Evidenze cliniche nel carcinoma mammario Her2 positivo

Biosimilare di trastuzumab

- *SB3 (Truxima®)*. L'efficacia e la sicurezza di SB3 come terapia neoadiuvante e adiuvante rispetto a trastuzumab originator è stata testata in uno studio di fase III su 800 pazienti affette da carcinoma mammario Her2+ in stadio iniziale o localmente avanzato (non metastatico)³⁰. La valutazione della comparabilità di SB3 verso l'originator nelle donne con nuova diagnosi ha permesso di effettuare l'analisi in una popolazione considerata sensibile ed omogenea³¹.

La terapia neoadiuvante è stata somministrata ogni 3 settimane per 8 cicli in associazione a chemioterapia (4 cicli con docetaxel seguita da 4 cicli in associazione con 5-FU, epirubicina e ciclofosfamida). A seguito della valutazione della risposta clinica, le pazienti sono state sottoposte a chirurgia e ulteriori 10 cicli di terapia adiuvante con SB3 o originator.

La percentuale di pazienti che hanno manifestato una risposta patologica completa è stata pari al 51,7% nel gruppo SB3 (208/402 pazienti) vs il 42% del gruppo trattato con trastuzumab originator (167/398 pazienti) con un rapporto tra le risposte pari a 1,259 (IC95% 1,085, 1,460) che rientrava nel margine predefinito di equivalenza terapeutica. La differenza tra le risposte è stata pari a 10,70 (IC95% 4,13, 17,26) e non è rientrata nel margine superiore predefinito per stabilire l'equivalenza (+13%); nonostante questo risultato, l'EPAR di EMA conclude che il biosimilare non può essere ritenuto superiore rispetto l'originator. Per gli



endpoint secondari, il tasso di risposta complessiva è stato del 96,3% con SB3 e 91,2% con trastuzumab originator.

Alla fine del periodo di terapia neoadiuvante, il 95,9% delle pazienti trattate con SB3 e il 95% con originator sono state sottoposte a chirurgia³². Durante la fase adiuvante, il 51,9% delle pazienti in SB3 hanno ricevuto almeno una dose di radioterapia vs il 50,0% del gruppo originator. A 30 giorni dalla fine del periodo di terapia adiuvante (follow-up mediano di 438 giorni), la sopravvivenza libera da eventi è stata pari al 92,2% per SB3 rispetto al 91,6% dell'originator; la sopravvivenza complessiva è risultata rispettivamente del 99,8% vs 98,9%³².

Durante tutta la durata dello studio, eventi avversi sono stati evidenziati rispettivamente nel 97,5% delle pazienti vs 96,1%, con una percentuale pari al 10% di pazienti che in entrambi i gruppi hanno manifestato eventi seri. Anche l'immunogenicità è risultata sovrapponibile³².

Evidenze cliniche nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Biosimilare di bevacizumab

- *ABP 215 (Mvasi[®])*. L'efficacia e la sicurezza sono state dimostrate attraverso uno studio di fase III³³ effettuato su 642 pazienti con NSCLC metastatico che hanno ricevuto un'infusione ev di 15 mg/kg ogni 3 settimane per 6 cicli, in combinazione con carboplatino e paclitaxel per 4-6 cicli. Il tasso di risposta complessiva è stata del 39% per ABP 215 rispetto al 41,7% di bevacizumab (RR 0,93; IC90% 0,80, 1,09). La durata della risposta, endpoint secondario dello studio, è stata rispettivamente pari a 5,8 mesi (IC 95% 4,9, 7,7) vs 5,6 mesi (IC95% 5,1, 6,3). La PFS mediana è stata di 6,6 mesi per ABP 215 vs 7,9 mesi per bevacizumab (HR 1,03 IC 90% 0,83, 1,29). Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile e non sono state osservate differenze sul numero di eventi avversi, eventi seri o fatali o che abbiano comportato la sospensione del trattamento.

Evidenze cliniche nel linfoma follicolare

Biosimilari di rituximab

- *GP2013 (Rixathon[®] e Riximyo[®])*. In un RCT di fase III (ASSIST-FL)³⁴ sono stati arruolati 629 pazienti naïve con linfoma follicolare avanzato di stadio III-IV (secondo il metodo Ann Arbor), e 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%).

- *CT-P10 (Blitzima[®], Ritemvia[®], Rituzena[®] e Truxima[®])*. 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 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%)³⁵.

Evidenze cliniche di studi condotti su più indicazioni terapeutiche

Biosimilari di infliximab

- *CT-P13 (Inflectra[®] e Remsima[®])*. In Norvegia è stato completato lo studio NOR-SWITCH³⁶ randomizzato e controllato di fase IV che ha valutato la non-inferiorità dello shift da infliximab originator al biosimilare CT-P13, in termini di efficacia e sicurezza. 481 pazienti adulti e affetti da artrite reumatoide o spondiloartrite o artrite psoriasica o colite ulcerosa o malattia di Crohn o psoriasi a placche, stabili al trattamento con infliximab originator da almeno 6 mesi, sono stati randomizzati a mantenere il trattamento assunto (N=241) o infliximab biosimilare (N=240) allo stesso dosaggio e modalità di somministrazione. A 52 settimane, un peggioramento della malattia (endpoint primario dello studio) si è registrato nel 26,2% dei pazienti trattati con l'originator vs il 29,6% dei pazienti trattati con il biosimilare, dimostrando la sua non-inferiorità (Risk Difference -4,4, IC95% -12,7 - 13,2). Anche in termini di sicurezza i trattamenti sono risultati sovrapponibili con una percentuale di eventi avversi seri pari a 10% per l'originator vs il 9% del biosimilare; l'incidenza di reazioni immunitarie è stata rispettivamente del 7% vs 8%.



Al fine di analizzare ulteriori aspetti correlati all'immunogenicità e allo stato di attività di malattia, è stata prevista una fase in aperto della durata di 6 mesi (attualmente non pubblicata), in cui i pazienti trattati con l'originator subiscono uno switch al biosimilare.

Evidenze cliniche derivanti da studi osservazionali

Biosimilari di infliximab nella PSO

- *CT-P13 (Inflectra® e Remsima®)*. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio osservazionale italiano condotto su 204 pazienti con PSO³⁷: 82 pazienti naive al trattamento sono stati trattati con CT-P13 mentre 122 pazienti hanno subito uno switch dall'originator. Rispetto al baseline, il valore del PASI nel paziente naive, a 6 mesi dall'inizio del trattamento, si è ridotto in modo significativo (20,8 vs 72,2, p=0,001); la risposta PASI 75 è stata invece raggiunta dall'80% dei pazienti. Per il gruppo con switch terapeutico l'indice è rimasto comparabile al baseline (2,05 vs 2,2, p=0,3).

In termini di sicurezza non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento.

Biosimilari di infliximab nella malattia di Crohn

- *CT-P13 (Inflectra® e Remsima®)*. Per l'area gastrointestinale, sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale prospettico (PROSIT-BIO)³⁸ che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di CT-P13 in pazienti con malattia di Crohn (313) o colite ulcerosa (234) naive agli anti-TNF α (gruppo A, N=311) o già esposti ad almeno un anti-TNF α (gruppo B, N=139) o sottoposti a switch da infliximab originator (gruppo C, N=97).

Dopo un anno di osservazione, il numero di eventi avversi seri osservati sono stati rispettivamente pari a: 7,4% nel gruppo A, 22,3% nel gruppo B e 12,4% nel gruppo C. Escludendo le reazioni al sito di iniezione, gli eventi seri sono stati ricalcolati in: 4,2% nel gruppo A, 7,2% nel gruppo B e 5,2% nel gruppo C.

Per l'efficacia, il tasso di fallimento terapeutico - misurato con il punteggio Mayo parziale per la colite ulcerosa e il CDAI o HBI per la malattia di Crohn - è stato del 10,0% nel gruppo A, 11,1% nel gruppo B e assente nel gruppo C (p=0,005)³⁸.

Quesito 9. Che cosa si intende per estrapolazione delle indicazioni?

L'extrapolazione 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"^{5,39}.

Il *Committee for Medical Products for Human Use* dell'EMA stabilisce caso per caso e preventivamente se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base delle evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità⁷.

Nel caso in cui non sia chiaro se la sicurezza e l'efficacia confermate per un'indicazione siano pertinenti anche per altre indicazioni, EMA richiede ulteriori dati, in particolare se³⁹:

- 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 sicurezza.

Il recente position paper di AIFA sui biosimilari precisa che **l'estrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biotecnologici**, sia nel caso di importanti variazioni



nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico. Tali processi possono, infatti, richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'estrapolazione per le altre indicazioni, come avvenuto ad esempio nel 2008 con la darbepoetina (estrapolazione delle indicazioni nei pazienti con anemia e affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia) o più recentemente con l'immissione in commercio del trastuzumab sottocute (estrapolazione alla formulazione sottocutanea delle indicazioni della formulazione endovena nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico)⁷.

AIFA ha precisato che nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label e sia presente nell'elenco delle **specialità medicinali erogabili a carico del SSN ai sensi della legge n. 648/96, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS**, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione⁷.

Quesito 10. 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^{4,5}.

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^{5,40}.

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)⁴⁰. 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. Secondo il decreto del ministero della salute del 30 aprile 2015, art. 22, i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare non oltre le 36 ore le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica⁴¹.

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)⁴⁰.

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.

A fronte di un crescente utilizzo dei biosimilari in Europa, non sono ad oggi emerse problematiche correlate alla sicurezza. 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 inoltre stati sottomessi ed esaminati da parte dell'EMA diversi PSUR (Periodic Safety Update Report) dai quali non sono emerse criticità.



Quesito 11. Cosa si intende per immunogenicità?

Una caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità ovvero la **capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo**⁷.

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. Non si può tuttavia escludere che possano raramente verificarsi effetti che influenzano negativamente la salute e la sicurezza del paziente^{5,7}.

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 terapeutico^{42,43}.

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 di qualsiasi medicinale biologico (originator o biosimilare), oltre agli esami fisico-chimico-biologici, anche informazioni specifiche sul processo di produzione e sul potenziale immunogenico e problemi di sicurezza che possono derivare⁷, controllando in maniera rigorosa che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione avvenga in ottemperanza alle specifiche linee guida.

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

Sostituibilità automatica: fa riferimento alla pratica di sostituzione da parte del farmacista di 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^{5,7}.

Attualmente, **la sostituibilità automatica è possibile solo per i medicinali equivalenti** inseriti nella lista di trasparenza. Diversamente, 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. Tale raccomandazione è stata chiaramente esplicitata al comma 407 della cosiddetta "Legge di Bilancio 2017" (Legge 11 dicembre 2016, n. 232) la quale precisa che "[..]. Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari. [..]"⁴⁴.

Quesito 13. Cosa si intende per intercambiabilità (o shift terapeutico)? Qual è la posizione dell'AIFA in merito alla intercambiabilità/shift tra medicinali di riferimento e biosimilari?

Intercambiabilità (o shift terapeutico): si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore^{5,7}.

Il Position Paper di AIFA, che esprime la posizione ufficiale di AIFA, sottolinea che: "Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto beneficio rischio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti



intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura”⁷.

In considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, AIFA sottolinea che non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale⁷.

Quesito 14. Qual è la posizione della Regione Veneto in merito all'intercambiabilità/shift terapeutico tra medicinali di riferimento e biosimilari o viceversa? Quali sono le indicazioni operative regionali per la prescrivibilità dei medicinali di riferimento e loro biosimilari?

La posizione di AIFA espressa nel recente Position Paper⁷, considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, sottolinea come a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari⁷. In tal senso, anche alla luce di quanto espresso recentemente dal TAR Piemonte⁴⁵, **la Regione del Veneto ritiene che:**

- **per il paziente naïve è fortemente raccomandato che il medico prescriva il farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto;**
- **per i pazienti già in terapia, è opportuno che il medico favorisca il più possibile l'impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco sulla base di quanto riportato da AIFA ovvero: “il rapporto beneficio rischio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento” e viceversa.**

Qualora il medico prescrittore, in taluni casi, ritenga realmente necessario utilizzare il farmaco che non risultasse essere a prezzo più basso previsto nella procedura di gara, dovrà predisporre una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del suddetto farmaco e/o le motivazioni acquisite dal paziente. A fronte quindi di tale motivata richiesta da parte del prescrittore, i servizi farmaceutici territoriali e ospedalieri saranno tenuti all'approvvigionamento e alla dispensazione del farmaco prescritto.

Quesito 15. 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 materia⁷.

Attualmente, la sostituibilità da parte del farmacista è possibile, in base a specifiche condizioni, in 11 Paesi dello Spazio Economico Europeo, principalmente appartenenti all'Europa Orientale: Cipro, Estonia, Francia, Islanda, Lettonia, Malta, Olanda, Polonia, Repubblica Ceca, Slovacchia e Slovenia⁴⁶. In particolare, 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 medico. La sostituzione dovrà in ogni caso essere accuratamente tracciata e dovrà essere previamente concordata con il paziente^{47,48}.

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



commerciale.

Nel 2015 anche il Pharmaceutical Benefits Advisory Committee australiano ha esteso le regole della sostituibilità automatica esistenti per i generici ai biosimilari⁴⁶.

Quesito 16. 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 prescritto⁷.

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 riferimento⁴⁹.

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 stessa⁵⁰. **I medicinali biologici definiti "intercambiabili" dall'FDA possono essere sostituiti l'uno con l'altro dal farmacista senza l'intervento prescrittivo del medico.**

I biosimilari ad oggi autorizzati dall'FDA – ma non ancora valutati ai fini dell'intercambiabilità - sono filgrastim, infliximab, etanercept, adalimumab, bevacizumab e trastuzumab⁵¹.

Quesito 17. Quali sono i vantaggi 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%)².

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 prezzi⁵².

A fine 2016 è stata emanata la Legge 11 dicembre 2016, n. 232 ad oggetto "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019" il cui comma 407 dà indicazioni sulle procedure di gara per l'acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto. Le disposizioni prevedono che **entro 60 giorni dall'immissione in commercio di uno o più biosimilari contenenti il medesimo principio attivo, l'ente appaltante debba aprire un confronto concorrenziale tra questi e l'originatore di riferimento. Gli eventuali oneri economici aggiuntivi derivanti dal mancato rispetto di tali disposizioni non possono essere posti a carico del Servizio Sanitario Nazionale**⁵³.

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 fugati¹⁴.

Quesito 18. Quali medicinali biosimilari sono attualmente disponibili?

Ad oggi sono commercializzati in Italia i biosimilari di epoetina, etanercept, filgrastim, follitropina alfa, infliximab, insulina glargine e ormone della crescita (Tabella 2).
Alla data di stesura del presente documento, le specialità Kanjinti[®] (trastuzumab biosimilare) e Amgevita[®] (adalimumab biosimilare) risultano essere classificate in classe H ma non ancora disponibili in commercio.

Tabella 2: biosimilari attualmente disponibili in Italia

Principio attivo	Biosimilare
Enoxaparina sodica	Inhixa [®] , Enoxaparina Rovi Biotech [®]
Epoetina	Binocrit [®] , Retacrit [®]
Etanercept	Benepali [®] , Erelzi [®]
Filgrastim	Accofil [®] , Nivestim [®] , Tevagrastim [®] , Zarzio [®]
Follitropina alfa	Bemfola [®] , Ovaleap [®]
Infliximab	Inflectra [®] , Flixabi [®] , Remsima [®]
Insulina glargine	Abasaglar [®]
Insulina lispro	Insulina Lispro Sanofi [®]
Rituximab	Truxima [®] , Rixathon [®]
Somatropina	Omnitrope [®]
Trastuzumab	Ontruzant [®] , Herzuma [®]

Quesito 19. 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 2017 la spesa sostenuta in Regione Veneto per i farmaci biologici a brevetto scaduto, è stata di 57,3 milioni di €, in diminuzione del 7% rispetto al 2016; la quota di spesa associata ai biosimilari è stata di 11 milioni di €, ovvero il 19% della spesa, in aumento del 6% rispetto al 2016. Ad incrementare maggiormente rispetto al 2016, è stato l'impiego dei biosimilari di follitropina alfa (+14%), infliximab (+13%) ed etanercept (+9% commercializzato a fine 2016).

L'utilizzo dei biosimilari presenta una notevole variabilità interaziendale, in particolare si nota che per etanercept la quota di impiego oscilla tra il 3% e il 22%, mentre per infliximab tra il 26 e il 94%.

Analisi effettuate per l'anno 2018 - basate sul raggiungimento di un valore di consumo di biosimilare e/o farmaci a minor costo del 90% a parità di dosi dispensate rispetto al 2017 - portano a stimare, per le principali categorie di spesa, un risparmio massimo ottenibile dall'impiego di questi farmaci pari a 22,2 milioni di € (Tabella 3). Tali stime tengono conto dei prezzi aggiornati da gara regionale (sia per i biosimilari che per gli originator). Per i biosimilari non ancora in commercio, si è ipotizzato un abbassamento del prezzo del biosimilare del 30% rispetto all'originator.

Tabella 3: Stima dei risparmi ottenibili in Regione Veneto per l'anno 2018

Principio attivo	Stima del risparmio	Note per il calcolo del risparmio
------------------	---------------------	-----------------------------------



	(milioni di €)	
Infliximab	4,9	/
Enoxaparina	4,9	In base della disponibilità in commercio del biosimilare, si è considerato solamente il periodo aprile-dicembre 2018
Rituximab	3,0	In base della disponibilità in commercio del biosimilare per i due dosaggi disponibili, si è considerato tutto il 2018 per la confezione da 500 mg e il periodo aprile-dicembre 2018 per la confezione da 100 mg
Etanercept	2,9	/
Insulina glargine	1,9	/
Insulina lispro	1,8	/
Adalimumab	1,3	Si è ipotizzato che il biosimilare sia disponibile in commercio nel periodo ottobre-dicembre 2018
Trastuzumab	1,2	Si è ipotizzato che il biosimilare sia disponibile in commercio nel periodo ottobre-dicembre 2018
Teriparatide	0,3	Si è ipotizzato che il biosimilare sia disponibile in commercio nel periodo ottobre-dicembre 2018
Totale	22,2	

Quesito 20. Quali sono i prossimi biosimilari ad entrare in commercio?

Sulla base dell'elenco dei medicinali in pre-registrazione presso l'EMA⁵⁴, nonché di quelli valutati ai fini dell'inserimento in classe C (nn) da parte di AIFA⁵⁵, si ipotizza che i prossimi farmaci biosimilari che verranno commercializzati nel 2018 saranno quelli di adalimumab (Solymbic[®]) e teriparatide.

Quesito 21. Cosa è emerso dai risultati preliminari dello studio ESAVIEW sulla sicurezza delle epoetine condotto nella Regione Veneto?

La Regione Veneto ha promosso e coordinato attraverso il Centro Regionale di Farmacovigilanza, lo studio di coorte osservazionale, prospettico, ESAVIEW, condotto su pazienti con insufficienza renale cronica dializzati e 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 e utilizzati nelle condizioni di normale pratica clinica. Lo studio ha coinvolto 16 centri di emodialisi del Veneto e 3 delle Regioni Liguria, Molise e Sardegna, aderenti al progetto.

Tra l'1/10/2013 e il 30/06/2015 sono stati monitorati complessivamente 1.278 pazienti, 411 dei quali sono stati esclusi in quanto assumevano epoietine prive di biosimilari. Pertanto l'analisi è stata condotta su 867 pazienti suddivisi in due coorti, una che assumeva epoietina alfa originator (n= 423) e l'altra biosimilare (n. 444). Le due coorti differivano tra di loro in modo significativo per alcune variabili (es. età, precedente trapianto o attesa, presenza aritmie), caratterizzando come più "fragili" i pazienti in trattamento con biosimilare. Il confronto sulla sicurezza, effettuata utilizzando gli hazard ratio aggiustati per i diversi fattori confondenti, si è concentrata su tre tipologie di eventi: infezioni, eventi tromboembolici e problemi legati ai dispositivi di dialisi. Per nessuna di queste tipologie si sono registrate differenze tra la coorte "originator" e quella "biosimilare" in termini di incidenza di eventi; il valore di HR aggiustato per l'evento composito è risultato di 1,0 (IC95%, 0,7-1,2). Questo risultato è confermato anche dalle curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da eventi, così come dall'analisi relativa ai decessi. Va anche evidenziato che sia all'inizio che alla fine del periodo di osservazione i valori di emoglobina erano identici tra le due coorti.



In conclusione, lo studio conferma come vi sia una sovrapposibilità, in termini di sicurezza, tra le epoietine originator e i corrispondenti biosimilari.

Per quanto riguarda le abitudini prescrittive nel Veneto dallo studio risulta che il 79% dei pazienti ha ricevuto un'unica epoietina, mentre il 21% ha avuto uno o più switch, con il passaggio più frequente da originator a biosimilare. Dei pazienti trattati con una singola epoietina il 48%, 376 ha ricevuto Binocrit[®], il 33% Eprex[®], il 13% Aranesp[®], con il restante 6% che ha utilizzato altre epoietine. Va evidenziato come lo switch sia ormai frequente nella pratica clinica dal momento che circa un quinto dei pazienti arruolati ha cambiato prodotto nel corso dello studio.

Quesito 22. Quali indicatori sono proposti per il monitoraggio dell'impiego dei biologici a brevetto scaduto?

La metodologia di calcolo degli indicatori viene inviata alle Aziende Sanitarie/Ospedaliere e mantenuta aggiornata dall'Unità di HTA di Azienda Zero.

Si sottolinea che, qualora dovesse scadere il brevetto di un farmaco biologico non ricompreso negli indicatori sopra riportati, ne sarà data opportuna comunicazione e il suo impiego sarà monitorato parimenti a tutti gli altri dal periodo di effettiva prescrivibilità.

Indicatore 1

Percentuale di pazienti in trattamento con un anti-TNF alfa a brevetto scaduto nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 2

Percentuale di pazienti in trattamento con rituximab nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 3

Percentuale di pazienti in trattamento con epoetine nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 4

Percentuale di pazienti in trattamento con fattori della stimolazione delle colonie nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 5

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con analoghi dell'insulina ad azione lenta nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 6

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con analoghi dell'insulina ad azione ultra-lenta nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 7

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con analoghi rapidi dell'insulina nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 8

Percentuale di pazienti in trattamento con follitropina nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 9

Percentuale di pazienti in trattamento con somatropina nella formulazione a minor costo (biosimilare od originator)

Indicatore 10

Percentuale di pazienti in trattamento con EBPM nella formulazione a minor costo (biosimilare od



originator)

Referenze

- 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 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf (accesso del 11/05/2018).
- ³ Elaborazione Centro Studi Assogenerici su dati IMS HEALTH. <http://www.italianbiosimilarsgroup.it/visualizza/report-stampa--farmaci-biosimilari-anno-2017-final.htm> (accesso del 06.05.2018).
- ⁴ European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/837805/2011; 27 settembre 2012.
- ⁵ EMA and EC. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda (accesso del 10.05.2017).
- ⁶ European Medicines Agency (EMA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 Rev 1; 23 ottobre 2014.
- ⁷ Secondo position paper AIFA sui farmaci biosimilari, Aprile 2018.
- ⁸ Schneider C.K. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* March 2013; 72:315-6
- ⁹ Vezér B et al. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 829-34.
- ¹⁰ Weise M et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*, 2014; 124: 3191-6
- ¹¹ EMA: Note for Guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03), June 2005
- ¹² Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.
- ¹³ EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true (accesso del 10.05.2017).
- ¹⁴ 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 10.05.2017).
- ¹⁵ Cohen S et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 7679-87.
- ¹⁶ NCT02167139. A study comparing SB5 to Humira® in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167139> (accesso del 02/05/2018).
- ¹⁷ Cohen SB et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2018; 0: 1-8.
- ¹⁸ NCT02638259. Comparative efficacy and safety study of GP2015 and Enbrel® in patients with rheumatoid arthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638259> (accesso del 02/05/2018).
- ¹⁹ Emery P et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 51-7.
- ²⁰ Emery P et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2017; 56: 2093-101.
- ²¹ Emery P et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1986-91.
- ²² 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.
- ²³ Yoo et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 82.



- ²⁴ Yoo et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208786
- ²⁵ Choe YJ et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:58-64.
- ²⁶ Smolen JS et al. Comparing biosimilar S2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. *Rheumatology* 2017; 56: 1771-9.
- ²⁷ Papp K et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar 10. pii: S0190-9622(16)31238-5.
- ²⁸ Griffiths CEM et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 176:928-38.
- ²⁹ Gerdes S et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 420-7.
- ³⁰ Pivot X et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:968-74.
- ³¹ EPAR di Ontruzant®. EMA/CHMP/9855/2018, 14 September 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004323/WC500242488.pdf (accesso del 06/05/2018).
- ³² Pivot X et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. *Eur J Cancer* 2018; 93: 19-27.
- ³³ NCT01966003. Efficacy and Safety Study of ABP 215 Compared With Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966003> (accesso del 02/05/2018).
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e362-e73.
- ³⁶ Jorgensen KK et al. 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: 2304-16.
- ³⁷ Gisondi P et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis. Data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol* 2017; 117: e325-6.
- ³⁸ Fiorino G et al. The PROSIT-BIO Cohort: a prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 233-43.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ Direttiva 2010/84/UE del parlamento europeo e del consiglio del 15 dicembre 2010.
- ⁴¹ Decreto del ministero della salute del 30 aprile 2015, GU n. 143 del 23.06.2015.
- ⁴² European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. 13 December 2007.
- ⁴³ European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. Draft. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1. 24 September 2015.
- ⁴⁴ Legge 11 dicembre 2016, n. 232 ad oggetto "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019".
- ⁴⁵ TAR Piemonte n. 00217/2018 pubblicata il 14/02/2018).
- ⁴⁶ Vogler S, Schneider P. Do pricing and usage-enhancing policies for biosimilar medicines differ from generic policies? Findings from a PPRI survey with competent authorities in 42 countries. *GaBI Journal.* 2017; 6(2). [In press]
- ⁴⁷ Per creare cultura su un approccio corretto ai farmaci biosimilari. Position paper Federsanita' anci. Dicembre 2015. Disponibile al seguente indirizzo: <http://www.federsanita.it/html/documenti/it/Biosimilari.asp> (accesso del 9 gennaio 2017).
- ⁴⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, Mai 2016. Disponibile al seguente indirizzo : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information->



Points-d-information/L-ANSM-publie-une-mise-au-point-sur-les-medicaments-biosimilaires-Point-d-Informatio (accesso del 9 gennaio 2017).

⁴⁹ 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 9 gennaio 2017).

⁵⁰ 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 9 gennaio 2017).

⁵¹ Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - List of Licensed Biological Products - Updated: 1/05/2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM560162.pdf> (accesso del 8.05.2018).

⁵² 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.

⁵³ Legge 11 dicembre 2016, n. 232 ad oggetto "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019".

⁵⁴ EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit (accesso del 06.05.2018).

⁵⁵ AIFA Informazioni sul dato: Liste di Trasparenza - Farmaci equivalenti (Legge 178/2002). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/dati-sulle-liste-dei-farmaci-open-data> (accesso del 10.05.2017).



Appendice 1

Ricerca della letteratura disponibile in lingua inglese su MEDLINE, Cochrane Central Library of Controlled Trials e ClinicalTrials.gov fino al 30 aprile 2018. I filtri applicati sono: Clinical Trial, Phase III, Phase IV, Meta-Analysis, Systematic Reviews. Sono stati selezionati solo gli articoli riferiti ai biosimilari dei principi attivi autorizzati da EMA secondo l'elenco riportato in **Tabella a**.

Tabella a: Elenco dei biosimilari di seconda generazione autorizzati da EMA al 28.04.2018

Medicine Name	Active Substance	Code
Amgevita	adalimumab	ABP 501
Cyltezo	adalimumab	BI 695501
Imraldi	adalimumab	SB5
Solymbic	adalimumab	ABP 501
Mvasi	bevacizumab	ABP 215
Benepali	etanercept	SB4
Erelzi	etanercept	GP 2015
Flixabi	infliximab	SB2
Inflectra	infliximab	CT-P13
Remsima	infliximab	CT-P13
Blitzima	rituximab	CT-P10
Ritemvia	rituximab	CT-P10
Rituzena (previously Tuxella)	rituximab	CT-P10
Rixathon	rituximab	GP2013
Riximyo	rituximab	GP2013
Truxima	rituximab	CT-P10
Ontruzant	trastuzumab	SB3

a. MEDLINE:

- *Infliximab*: ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Psoriasis"[Mesh] OR "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) AND ("infliximab"[MeSH Terms] OR infliximab[Text Word] OR "infliximab"[All Fields] OR "remicade"[All Fields]) AND (biosimilar[Text Word] OR CTP13[Text Word] OR CT-P13[Text Word] OR SB2[Text Word] OR SB-2[Text Word] OR flixabi[Text Word] OR inflectra[Text Word] OR remsima[Text Word])

Risultati: 16. Selezionati: 4.

- *Etanercept*: ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Psoriasis"[Mesh] OR "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) AND ("etanercept"[MeSH Terms] OR etanercept[Text Word] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields]) AND (biosimilar[Text Word] OR SB4[Text Word] OR GP 2015[Text Word] OR SB-4[Text Word] OR GP2015[Text Word] OR benepali[Text Word] OR erelzi [Text Word])

Risultati: 13. Selezionati: 2.

- *Adalimumab*: ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Psoriasis"[Mesh] OR "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) AND ("adalimumab"[MeSH Terms] OR adalimumab [Text Word] OR "adalimumab "[All Fields] OR "humira"[All Fields]) AND (biosimilar[Text Word] OR SB5[Text Word] OR ABP 501[Text Word] OR SB-5[Text Word] OR ABP-501[Text Word] OR BI 695501[Text Word] OR BI-695501[Text Word] OR BI-695501[Text Word] OR amgevita[Text Word] OR cyltelzo[Text Word] OR imraldi[Text Word] OR solymbic[Text Word])

Risultati: 11. Selezionati: 2.

- *Rituximab (artrite reumatoide)*: ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND (("rituximab"[MeSH Terms] OR rituximab [Text Word]) OR ("rituximab "[All Fields] OR "mabthera"[All Fields] OR "rituxan"[All Fields])) AND (((((biosimilar[Text Word] OR GP2013[Text Word]) OR GP 2013[Text Word]) OR GP-2013[Text Word]) OR CTP10[Text Word]) OR CT-P10[Text Word]) OR CT P10[Text Word] OR rixathon[Text Word] OR riximiov[Text Word] OR truxima[Text Word])

Risultati: 5. Selezionati: 0.



- *Rituximab (altre indicazioni)*: ("Microscopic Polyangiitis"[Mesh] OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND ("rituximab"[MeSH Terms] OR rituximab [Text Word] OR "rituximab "[All Fields] OR "mabthera"[All Fields] OR "rituxan"[All Fields]) AND (biosimilar[Text Word] OR GP2013[Text Word] OR GP 2013[Text Word] OR GP-2013[Text Word] OR CTP10[Text Word] OR CT-P10[Text Word] OR CT P10[Text Word] OR rixathon[Text Word] OR riximiov[Text Word] OR truxima[Text Word] OR blitzima[Text Word] OR ritemvia[Text Word] OR rituzena[Text Word])

Risultati: 2. Selezionati: 2.

- *Trastuzumab*: ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms"[Mesh]) AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR trastuzumab [Text Word] OR "trastuzumab "[All Fields] OR "herceptin"[All Fields]) AND (biosimilar[Text Word] OR SB3 [Text Word] OR SB-3[Text Word] OR ontruzant[Text Word])

Risultati: 3. Selezionati: 0.

- *Bevacizumab*: ("Fallopian Tube Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Peritoneal Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND ("bevacizumab"[MeSH Terms] OR bevacizumab [Text Word] OR "bevacizumab "[All Fields] OR "avastin"[All Fields]) AND (biosimilar[Text Word] OR ABP 215 [Text Word] OR ABP-215[Text Word] OR "ABP 215"[Text Word] OR "mvasi"[Text Word])

Risultati: 0

b. COCHRANE CENTRAL LIBRARY OF CONTROLLED TRIALS: sono stati inseriti, per ciascun prodotto, il "nome del principio attivo di riferimento AND (biosimilar OR code OR medicine name)". I codici e i nomi delle specialità utilizzati sono riportati nella **Tabella a**. Nessuna Cochrane Review è risultata dalla ricerca.

c. CLINICALTRIALS.GOV: sono stati inseriti, per ciascun prodotto, i codici e i nomi delle specialità riportati nella **Tabella a**. Si riporta di seguito la tabella riassuntiva con i trial risultanti e le eventuali rispettive pubblicazioni estrapolate da CT.gov.

Rank	NCT Number	Phases	Reference (Results available)	
Infliximab				
1	CT-P13	NCT02096861	Phase 3	Risultati disponibili al sito CT.gov all'indirizzo https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096861 (non inserito perché manca l'analisi statistica)
2	CT-P13	NCT03147248	Phase 3	none
3	CT-P13	NCT01571219	Phase 3	none
4	CT-P13	NCT01217086	Phase 3	Yoo DH, Arthritis Res Ther 2016; 2;18:82. Yoo DH, Ann Rheum Dis 2013;72:1613-20.
5	CT-P13	NCT02148640	Phase 4	Jørgensen KK, Lancet 2017; 389:2304-2316. Erratum in: Lancet 2017; 10; 389:2286.
1	SB2	NCT01936181	Phase 3	Smolen JS, Ann Rheum Dis 2018; 77:234-40. Smolen JS, Rheumatology 2017; 56:1771-9. Choe JY, Ann Rheum Dis 2017; 76:58-64.
Etanercept				
1	SB4	NCT01895309	Phase 3	Emery P, Rheumatology 2017; 56:2093-101. Emery P, Ann Rheum Dis 2017; 9. pii: annrheumdis-2017-211591. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211591. [Epub ahead of print] Emery P, Ann Rheum Dis 2017; 76:51-7.
1	GP2015	NCT01891864	Phase 3	Griffiths CEM, Br J Dermatol 2017; 176:928-38. Gerdes S, J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 420-7.
2	GP2015	NCT02638259	Phase 3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638259
Adalimumab				
1	ABP 501	NCT02114931	Phase 3	Risultati disponibili al sito CT.gov all'indirizzo https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114931



2	ABP 501	NCT01970475	Phase 3	Cohen S, Ann Rheum Dis 2017; 76:1679-87.
3	ABP 501	NCT01970488	Phase 3	Papp K, Br J Dermatol 2017; 177:1562-74.
1	SB5	NCT02167139	Phase 3	Risultati disponibili al sito CT.gov all'indirizzo https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167139
1	BI 695501	NCT02640612	Phase 3	none
2	BI 695501	NCT02137226	Phase 3	Cohen SB, Ann Rheum Dis 2018; pii: annrheumdis-2017-212245. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212245. [Epub ahead of print]
3	BI 695501	NCT02871635	Phase 3	none
4	BI 695501	NCT02850965	Phase 3	none
5	BI 695501	NCT03210259	Phase 3	none
Rituximab				
1	CT-P10	NCT02260804	Phase 3	none
2	CT-P10	NCT02162771	Phase 3	Kim WS, Lancet Haematol 2017; 4:e362-e373
3	CT-P10	NCT02149121	Phase 3	none
4	CT-P10	NCT02320292	Phase 3	none
5	CT-P10	NCT01886872	Phase 3	none
6	CT-P10	NCT02048813	Phase 3	none
7	CT-P10	NCT02003222	Phase 3	none
1	GP2013	NCT01419665	Phase 3	Jurczak W, Lancet Haematol 2017; 4:e350-e361
2	GP2013	NCT02514772	Phase 3	none
Trastuzumab				
1	SB3	NCT02771795	Phase 3	none
2	SB3	NCT02149524	Phase 3	Pivot X, Eur J Cancer 2018; 93:19-27 Pivot X, J Clin Oncol 2018; 36:968-74.
Bevacizumab				
1	ABP 215	NCT01966003	Phase 3	Risultati disponibili al sito CT.gov all'indirizzo https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966003

