



Regione del Veneto
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - CRUF

Documento regionale di approfondimento
sui Medicinali Biosimilari

(Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci
nella seduta del 15.06.2017, ex DGR n. 425 del 06.04.2017)

Commissione Tecnica Regionale Farmaci

- dr.ssa Giovanna Scroccaro – Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici – Regione del Veneto (Presidente)
- dr.ssa Chiara Alberti – Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
- dr.ssa Margherita Andretta – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Regione del Veneto
- prof. Corrado Barbui – Psichiatria – 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 – Esperto di economia sanitaria
- dott. Bruno Giometto - Neurologia - Azienda ULSS n.6 Euganea
- 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. Eugenio Ragazzi – Farmacologia Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università degli Studi di 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 – Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici – Regione del Veneto

Segreteria Scientifica

- dr.ssa Anna Michela Menti – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Regione del Veneto
- dr. Matteo Polini – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Regione del Veneto
- dr. Giorgio Costa – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Regione del Veneto
- dr. Alessandro Curto – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Regione del Veneto

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 i dati del 2015 ne confermano un incremento dei consumi soprattutto per le epoetine (+49,0% vs 2014), la somatropina (+21,5% vs 2014), e i fattori di crescita (+16,5% vs 2014) consentendo una riduzione della spesa per queste categorie terapeutiche rispettivamente del 6,9%, 10,5% e 11,6%².

Permane una notevole variabilità interregionale, con la quota di consumo di biosimilare sul totale delle 3 molecole (epoetine, filgrastim, somatropina) massima in Trentino (67,71%) e minima in Calabria (8,41%)³. Il Veneto si posiziona al quinto posto con il 51,20%, dopo Toscana (63%), Valle d'Aosta e Piemonte (entrambe al 59,66%)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.

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, 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) 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)”*⁴⁻⁶.

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 autorizzato al commercio dopo che sia stato dimostrato che tale variabilità ed eventuali altre minime differenze rispetto al medicinale di riferimento, dovute alla natura complessa e alle tecniche di produzione, non influiscono sulla sicurezza e sull'efficacia.

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?

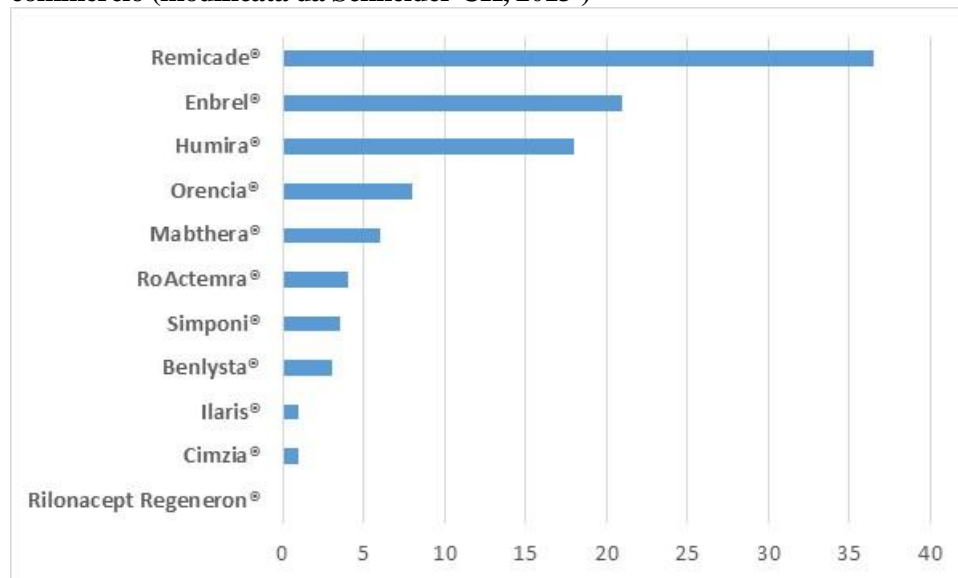
Il biosimilare e il medicinale di riferimento sono ottenuti mediante processi produttivi differenti che permettono però di ottenere dei prodotti simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia^{5,7}.

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. Ad esempio, Enbrel[®] (etanercept) o Remicade[®] (infliximab) hanno subito rispettivamente più di 20 e 35 cambiamenti nei loro processi produttivi (Figura 1)⁸. 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^{9,10}.

Figura 1. Variazioni al processo di produzione dei medicinali biologici di riferimento dopo l'immissione in commercio (modificata da Schneider CK, 2013⁸)



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”*¹¹. 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 prodotti^{5,7}.

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 rilevanti^{5,7}.

Quesito 6. 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. L'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati membri dell'Unione⁵.

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 completo⁷.

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.)¹². 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*”^{6,7,13}.

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 maggiore¹³.

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.

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 riferimento⁷.

Si riportano di seguito gli studi di comparabilità disponibili per i biosimilari di infliximab (CT-P13 ed SB2) etarnecept (SB4) ed adalimumab (ABP501). **I risultati hanno dimostrato l'equivalenza terapeutica di ciascun biosimilare rispetto al proprio originator.**

Per gli studi di fase III sono stati valutati negli endpoint primari di efficacia i seguenti parametri: ACR20 (American College of Rheumatology Criteria) per i pazienti affetti da artrite reumatoide e variazione di PASI (Psoriasis Area and Severity Index) per i pazienti affetti da psoriasi a placche.

CT-P13 (Inflectra® e Remsima®) vs infliximab

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'originatore^{21,22}.

Per quanto riguarda la valutazione della comparabilità clinica sono stati condotti gli studi clinici PLANETAS¹⁴⁻¹⁶ e PLANETRA¹⁷⁻¹⁹.

Lo studio PLANETAS¹⁴ RCT condotto su 250 pazienti affetti da spondilite anchilosante, con malattia da almeno 3 mesi e in fase attiva. 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 PLANETAS¹⁴ e dello studio di estensione a 54 settimane¹⁵ 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. Dopo 54 settimane, una quota di pazienti trattati con l'originator ha subito uno switch al biosimilare (N=86) evidenziando dopo 102 settimane una comparabilità in termini di efficacia (ASAS20 alla settimana 102 pari a 76,9% vs 80,7% del mantenimento), immunogenicità (27,4% vs 23,3%) ed eventi avversi che portano alla sospensione (4,8% vs 3,3%),¹⁶ rispetto al gruppo di pazienti in mantenimento con il biosimilare (N=88).

Con lo studio PLANETRA¹⁷, condotto su 606 pazienti con artrite reumatoide 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 protocollo (PP, 95% CI: -4, 12), dimostrando l'equivalenza terapeutica di CT-P13 rispetto ad infliximab. Alla trentesima settimana gli endpoint secondari (ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI), supportando 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 tempo¹⁸. Dopo 54 settimane, una quota di pazienti trattati con l'originator hanno subito uno switch al biosimilare (N=144) evidenziando dopo 102 settimane comparabilità in termini di efficacia (ASAS20 alla settimana 102 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)¹⁹.

SB2 (Flixabi®) vs infliximab

Lo studio RCT di fase III²⁰ di SB2 è stato condotto su 584 pazienti con artrite reumatoide. 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'artrite reumatoide 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).

SB4 (Benepali®) vs etanercept

L'equivalenza terapeutica di SB4 rispetto ad etanercept è stata dimostrata su 596 pazienti con artrite reumatoide²¹ in termini di ACR20 a 24 settimane²¹ 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).

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 etanercept (0,7% vs 13,1%, RR=0,05, IC95%: 0,01, 0,21).

ABP 501 (Amgevita® e Solymbic®) vs adalimumab

Per ABP 501 sono stati condotti due RCT^{22,23} di fase III che hanno dimostrato la sua equivalenza terapeutica rispetto all'originator sia su pazienti affetti da artrite reumatoide che da psoriasi a placche:

- su 526 pazienti con artrite reumatoide²², ABP 501 ha dimostrato la sua efficacia in termini di percentuale di pazienti che raggiungevano l'ACR20 a 24 settimane di trattamento (espressa come Risk Ratio), dimostrando che il 74,6% dei pazienti trattati con ABP 501 vs il 72,4% con infliximab, hanno raggiunto l'ACR20 (RR=1,039, IC90%: 0,954, 1,133).

Per la sicurezza, il numero di eventi avversi, eventi avversi seri, correlati al trattamento e sviluppo di anticorpi sono risultati paragonabili.

- Su 350 pazienti con psoriasi di grado moderato-severo²³, ABP 501 ha dimostrato di essere 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).

Per la sicurezza, il numero di eventi avversi, eventi avversi seri, correlati al trattamento e produzione di anticorpi sono risultati paragonabili. In termini di sospensione, ABP 501 ha registrato una percentuale pari al 20% in più di pazienti che hanno sospeso rispetto adalimumab (13,1% vs 10,9%).

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”*^{5,24}.

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 scientifiche⁷.

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 se²⁴:

- 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.

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 delinei 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^{5,25}.

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)²⁵. 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 biologica²⁶.

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)²⁵.

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 sottoposti 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^{27,28}.

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^{7,5}.

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. [..]"²⁹.

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 ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto in qualsiasi paziente^{5,7}.

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 costituiscano un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico⁷.

Quesito 14. Qual è la posizione della Regione Veneto in merito all'intercambiabilità/shift terapeutico tra medicinali di riferimento e biosimilari o viceversa?

La Regione Veneto ritiene che:

- **L'intercambiabilità tra un medicinale di riferimento e biosimilare, o viceversa, è possibile in quanto 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 pertanto un razionale scientifico per ritenere che lo switch tra differenti prodotti di riferimento presenti rischi diversi rispetto allo switch tra prodotto di riferimento e biosimilare³⁰;**

- **l'intercambiabilità è una possibilità che deve essere valutata dal clinico ogni qualvolta esso ritenga vi siano le condizioni cliniche per poterla praticare.**

In Norvegia è stato completato lo studio NOR-SWITCH^{31,32} randomizzato e controllato di fase IV che ha valutato la non-inferiorità dello shift da infliximab originator (Remicade®) al biosimilare (CT-P13) in termini di efficacia e sicurezza. 481 pazienti adulti e affetti da artrite reumatoide o spondilite anchilosante 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 in corso), in cui i pazienti trattati con l'originator subiscono uno switch al biosimilare.

Nel frattempo, studi di real world evidence condotti in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, psoriasi a placche e artrite reumatoide e spondilite anchilosante evidenziano che l'efficacia e la sicurezza di infliximab biosimilare sono sovrapponibili ad infliximab originatore anche in pazienti ai quali viene praticato lo shift terapeutico³²⁻³⁴. Tali evidenze sono supportate anche da una recente pubblicazione sullo studio PLANETRA¹⁹ che ha analizzato gli effetti clinici derivanti dallo shift terapeutico da infliximab originator a biosimilare su 144 pazienti, rispetto al gruppo di 158 pazienti di controllo trattati con il biosimilare. I dati riportati sono:

Endpoint (alla settimana 102)	Gruppo di controllo (INF biosimilare, N 158)	Gruppo con shift terapeutico (da INF originator a INF biosimilare, N 144)
ACR20	71,7%	71,8%
ACR50	48,0%	51,4%
ACR70	24,3%	26,1%
Ab anti-farmaco (% pazienti)	40,3%	44,8%
Eventi avversi correlati al trattamento	53,5%	53,8%

Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio osservazionale italiano condotto su 204 pazienti con psoriasi a placche³⁵: 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.

Per l'area gastrointestinale, sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale prospettico (PROSIT-BIO) 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, 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)³⁶.

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 già in trattamento, 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)”*⁷⁵. Tale considerazione è supportata anche dall'aggiornamento del position paper di AIFA nel quale si esplicita che *“i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento [...] Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico”*.

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 Slovenia³⁸. 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^{39,40}.

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 biosimilari³⁸.

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 riferimento senza switch⁴¹.

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 stessa⁴². **I medicinali biologici definiti "intercambiabili" dall'FDA possono essere sostituiti l'uno con l'altro dal farmacista senza l'intervento prescrittivo del medico.**

Nel 2015 l'FDA ha autorizzato un unico biosimilare, il filgrastim, per le stesse indicazioni del prodotto di riferimento, senza però definirlo intercambiabile. Nel 2016 tale decisione è stata estesa anche ai biosimilari di infliximab, etanercept ed adalimumab⁴³.

Quesito 17. Quali sono i vantaggi derivanti dalla disponibilità dei medicinali biosimilari?

Le terapie innovative targettizzate, 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 prezzi⁴⁴.

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**²⁹.

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 fugati¹³.

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).

Tabella 2: biosimilari attualmente disponibili in Italia

Principio attivo	Biosimilare
Epoetina	Binocrit [®] , Retacrit [®]
Etanercept	Benepali [®]
Filgrastim	Accofil [®] , Nivestim [®] , Tevagrastim [®] , Zarzio [®]
Follitropina alfa	Bemfola [®] , Ovaleap [®]
Infliximab	Inflectra [®] , Flixabi [®] , Remsima [®]
Insulina glargine	Abasaglar [®]
Somatropina	Omnitrope [®]

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 2015 la spesa per i biosimilari in Veneto è stata di € 6,2 milioni, con un incremento del 38% rispetto al 2014. Ad incrementare maggiormente è stato il consumo di dosi di filgrastim (+68%), seguito dalla somatropina (+23%) e dalle epoetine (+8%). Da febbraio 2015 è stato inoltre rilevato un consumo di infliximab biosimilare pari al 12%. Per il 2016 la spesa stimata per questi quattro biosimilari è di circa € 7,7 milioni pari a +24% rispetto al 2015; tale incremento genera un risparmio di circa € 2 milioni rispetto all'impiego dei soli originator ed è per metà attribuibile ad infliximab biosimilare.

Rapportando il consumo di biosimilari avvenuto nel 2015 alla categoria terapeutica di appartenenza, il 56% 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 all'80% e al 15%.

L'utilizzo dei biosimilari presenta una notevole variabilità interaziendale, in particolare: per le epoetine la quota di biosimilari oscilla tra il 13% e il 92%, per i fattori di crescita granulocitari tra il 30 e il 98% mentre per somatropina tra lo 1 e il 37%.

Analisi effettuate per l'anno 2017 – basate sul raggiungimento del valore tendenziale stabilito per i diversi indicatori di appropriatezza - portano a stimare un risparmio massimo ottenibile dall'impiego dei biosimilari rispetto ai soli originator (a parità di dosi dispensate e pazienti trattati), pari a € 3 milioni. L'analisi include

anche l'impiego dei biosimilari di follitropina alfa, etanercept e insulina glargine oltre a quelli sopra citati.

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

Sulla base dell'elenco dei medicinali in pre-registrazione presso l'EMA⁴⁵, nonché di quelli valutati ai fini dell'inserimento in classe C (nn) da parte di AIFA⁴⁶, si ipotizza che il prossimo farmaco biosimilare che verrà commercializzato nel corso del 2017 sarà enoxaparina sodica. A inizio 2017 è stato inoltre autorizzato al commercio il biosimilare di rituximab (Truxima[®]) e i biosimilari di adalimumab (Amgevita[®] e Solymbic[®]).

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 (incluso nel Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco), 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 epoetina, 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 per il monitoraggio dell'impiego dei biosimilari?

Indicatore 1

Percentuale di pazienti in trattamento con infliximab o etanercept nella formulazione biosimilare o a minor costo sul totale dei pazienti in trattamento con infliximab o etanercept

Valore tendenziale: $\geq 80\%$

Indicatore 2

Percentuale di pazienti in trattamento con epoetine, fattori di stimolazione delle colonie, insulina glargine, follitropina o somatropina nella formulazione biosimilare o a minor costo.

Valore tendenziale: $\geq 80\%$

Metodologia

Indicatore 1

Numeratore: numero di pazienti in trattamento con infliximab o etanercept nella formulazione biosimilare o a minor costo

Denominatore: numero totale di pazienti in trattamento con infliximab o etanercept

Indicatore 2

Numeratore: numero totale di pazienti in trattamento con epoetine, fattori di stimolazione delle colonie, insulina glargine, follitropina o somatropina nella formulazione biosimilare o a minor costo

Denominatore: numero totale di pazienti in trattamento con epoetine (categoria ATC B03XA), fattori di stimolazione delle colonie (categoria ATC L03AA), insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta (categoria ATC A10AE), follitropina (categorie ATC G03GA05 e G03GA06) o somatropina (categoria ATC H01AC01).

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 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf Accesso del 4 gennaio 2017.
3. Elaborazione Centro Studi Assogenerici su dati IMS HEALTH. <http://www.assogenerici.org/2011/biosimilari.asp?s=2&p=1&modulo=biosimilari> Accesso del 10.05.2017.
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 concept paper di AIFA sui farmaci biosimilari, 15 giugno 2016.
8. Schneider C.K. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* March 2013; 72:315-6
9. Weise M et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*, 2014; 124: 3191-6
10. EMA: Note for Guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03), June 2005
11. Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Oct; 72:1605-12.
15. Park W et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 25.
16. Park W et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 346-354.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. 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.
21. 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.
22. NCT01970475. Efficacy and Safety Study of ABP 501 to Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970475>. Accesso del 10.05.2017.
23. 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.

24. 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.
25. Direttiva 2010/84/UE del parlamento europeo e del consiglio del 15 dicembre 2010.
26. Decreto del ministero della salute del 30 aprile 2015, GU n. 143 del 23.06.2015.
27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. 13 December 2007.
28. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. Draft. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1. 24 September 2015.
29. 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”.
30. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: working paper 2016.
31. NCT02148640. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640?term=02148640&rank=1>. Accesso del 26 maggio 2016.
32. 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; published online May 11. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
33. Jahnsen J. Esperienze di pratica clinica con infliximab biosimilare nel trattamento delle IBD e in dermatologia. *Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico* 2015; 6: 16-19.
34. Blair HA et al. Infliximab biosimilat (CT-P13; infliximab-dyyb): a review in autoimmune inflammatory diseases. *BioDrugs* 2016; 30: 469-80.
35. Gisondi P et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis. Data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol.* 2017. doi: 10.1111/bjd.15659 [Epub ahead of print].
36. 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.
37. Ordinanza Consiglio di Stato numero 04516/2015.
38. 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]
39. 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.
40. 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-Info>. Accesso del 9 gennaio 2017.
41. 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
42. 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.
43. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - List of Licensed Biological Products - Updated: 15/12/2016. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM439049.pdf> Accesso del 9 gennaio 2017.
44. 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.
45. 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 10.05.2017.
46. 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.