

Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: *working paper* 2014

Approvata dal Consiglio Direttivo della SIF

I farmaci biosimilari, negli ultimi 5 anni, sono stati al centro di un dibattito importante nel nostro paese, come nel resto dell'Europa. La comunità scientifica si è confrontata su questi temi attraverso vari strumenti. I *position paper*, che hanno avuto il pregio di esporre palesemente le problematiche e i dubbi, hanno avuto lo svantaggio di cristallizzare le opinioni formali delle diverse Società Scientifiche ad un periodo temporale definito, spesso quando le conoscenze e gli approfondimenti su temi specifici erano estremamente limitati.

Alla luce di queste considerazioni, la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ritiene di voler aggiornare la propria posizione sui farmaci biosimilari, pubblicata per la prima volta nel 2007, utilizzando le conoscenze e i dati acquisiti in questi anni. Vista la rapida evoluzione delle conoscenze sul tema e l'emergere sul mercato di molti nuovi biosimilari, ciascuno con le proprie peculiarità, la SIF è ben conscia che la posizione enunciata potrebbe non essere più accurata negli anni a seguire e il presente documento rappresenta quindi un ***working paper in evoluzione***. Scopo di questo documento è evidenziare alcune criticità delle posizioni assunte sinora sui farmaci biosimilari in Italia, auspicando di aprire un dibattito che permetta un confronto propositivo tra gli attori del sistema.. Per una descrizione analitica dei farmaci biosimilari, si rimanda ad un recente articolo scritto dai componenti del Biosimilar Working Party dell'EMA e ad un documento scritto sotto l'egida della Commissione Europea (1,2).

1) Definizione di farmaco biosimilare

La definizione di farmaco biosimilare come farmaco simile ma non identico al prodotto biologico di riferimento, molto spesso utilizzata in termini comunicativi e sicuramente non sbagliata da un punto di vista formale, può essere fuorviante per i non addetti ai lavori e fonte di non corrette interpretazioni, strumentalizzazioni o generalizzazioni. La definizione che propone la Società Italiana di Farmacologia è **"farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), attraverso un *comparability exercise* con il prodotto di riferimento commercializzato da un'altra azienda."** La commercializzazione di questo nuovo prodotto avviene solo alla scadenza della copertura brevettale (incluse eventuali estensioni o certificati complementari) del prodotto di riferimento.

2) Correttezza del *comparability exercise*

Il *comparability exercise* è una procedura sperimentale, richiesta a fini regolatori, per cui il prodotto biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico (*quality* in termini regolatori), pre-clinico e clinico (nella maggior parte dei casi con studi di Fase III sull'indicazione principale usando *hard-endpoints* o *end-points* surrogati). Un biosimilare è il farmaco che si sia dimostrato sovrapponibile a tutti i livelli (per esempi dei *comparability exercises* richiesti, si veda la pagina dell'EMA dedicata; 3). Opinioni contrastanti sono emerse

in questi anni sul comparability exercise da parte della comunità scientifica, anche alla luce del fatto che lo scopo di questo esercizio non è dimostrare efficacia e sicurezza del farmaco biosimilare, ma la dimostrazione di comparabilità, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, con il farmaco di riferimento. E' importante notare, però, che il comparability exercise non è una peculiarità del farmaco biosimilare, ma viene svolto dai prodotti di riferimento sia durante lo sviluppo clinico per confrontare i diversi prodotti utilizzati nelle diverse fasi di sperimentazione premarketing, sia dopo la commercializzazione (e sancito attraverso le linee guida ICH Q5E, antecedenti a quelle per i farmaci biosimilari).

Per questo motivo la Società Italiana di Farmacologia ha piena fiducia nel comparability exercise per portare sul mercato in un tempo ragionevole farmaci sicuri ed efficaci e la ritiene quindi una scelta regolatoria più che corretta.

Le recenti Linee Guida dell'AIFA (4), inoltre, sanciscono che il farmaco biosimilare, una volta approvato, da un punto di vista regolatorio potrebbe essere sovrapponibile al farmaco di riferimento. Questa sovrapponibilità regolatoria, d'altro canto, non necessariamente può essere traslata in una scelta clinica di accesso al mercato incondizionata. Può essere necessario e opportuno, in determinate circostanze, generare ulteriori evidenze prima che il farmaco possa essere definito assolutamente equivalente in tutti i suoi utilizzi. Inoltre, riteniamo che tale equivalenza non indichi necessariamente intercambiabilità tra biosimilare e prodotto di riferimento, per la quale ulteriori valutazioni o studi potrebbero essere necessari.

3) Diversità dei farmaci biotecnologici tra loro

L'EMA ha giustamente deciso di affrontare caso-per-caso i diversi farmaci biosimilari che arrivano alla sua attenzione. Riteniamo questa una scelta molto oculata, poiché raramente i farmaci biotecnologici hanno complessità sovrapponibili. In questo periodo, molta enfasi è stata data alla diversa complessità tra proteine terapeutiche ed anticorpi monoclonali. Riteniamo questa distinzione troppo semplicistica e reputiamo che la complessità di un farmaco biotecnologico sia qualificata da:

- (i) il campo di utilizzo del farmaco;
- (ii) la capacità del clinico di valutare nel singolo paziente efficacia e sicurezza;
- (iii) il numero di indicazioni e la diversità di queste tra loro;
- (iv) le conoscenze attuali sul meccanismo d'azione;
- (v) l'immunogenicità nota del farmaco di riferimento;
- (vi) altri possibili fattori.

Oltre a queste qualifiche, proprie del principio attivo, la complessità del corrispettivo biosimilare dovrà essere valutata anche attraverso la numerosità e la qualità degli studi clinici a supporto, i limiti di equivalenza utilizzati, la presenza di studi clinici relativi a più indicazioni, soprattutto ove diversi dosaggi siano utilizzati nelle diverse indicazioni od il meccanismo d'azione del farmaco sia incerto o diverso nelle diverse indicazioni (malgrado che, in questo ultimo caso, è plausibile che in assenza di tali studi l'EMA non dia l'estensione d'indicazione al farmaco biosimilare). Maggiore la complessità, minori dovranno essere le nostre aspettative di un vasto utilizzo nella prima fase di commercializzazione.

E' inoltre ovvio che **qualunque sia la complessità di un farmaco biosimilare al momento dell'approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie, il numero di pazienti che hanno assunto il farmaco in pratica clinica, gli studi PAES e studi PASS effettuati nonché gli studi clinici indipendenti potrebbero ridurre il differenziale progressivamente sino ad azzerarlo, accertandone o meno la sovrapponibilità clinica. Questo è il principale motivo per il quale le opinioni espresse nei *position paper* su singoli principi attivi o**

farmaci devono essere continuamente rivalutate nel tempo con l'accumularsi di nuove evidenze scientifiche.

4) I farmaci biosimilari attualmente in commercio

Sono oramai trascorsi numerosi anni dalla commercializzazione dei primi farmaci biosimilari dell'ormone della crescita, dell'epoetina alfa e del filgrastim. Alla luce del fatto che:

- 1) gli studi spontanei pubblicati sino ad ora, sulla maggior parte delle indicazioni, non hanno mai suggerito una non-sovrapponibilità tra biosimilare e farmaco di riferimento;
- 2) vi è stato un crescente utilizzo di questi farmaci in Europa (incluso il nostro paese, seppur con variazioni territoriali) senza che siano emerse particolari problematiche;
- 3) sono stati eseguiti, e talvolta pubblicati, gli studi PASS obbligatori ed altre valutazioni di farmacovigilanza obbligatorie sono state condotte senza che l'EMA ritenesse opportuno intervenire per modificare le condizioni di commercializzazione dei singoli biosimilari;
- 4) sono stati sottomessi ed esaminati da parte dell'EMA diversi PSUR e non sono emerse criticità tali da far ravvisare all'EMA motivi per ritornare sulla sua posizione di sovrapponibilità;

riteniamo che i biosimilari di questi 3 prodotti possano essere ritenuti a tutti gli effetti equivalenti terapeutici dei prodotti biologici di riferimento anche da un punto di vista clinico. Quindi riteniamo che si debba aprire un dibattito per valutare la possibilità di sollevare il clinico prescrittore dalla responsabilità di scegliere tra due farmaci sovrapponibili da un punto di vista regolatorio e clinico.

5) Pratica dello switching tra prodotto di riferimento e biosimilare

Molto si è detto negli ultimi anni per quanto riguarda la possibilità di prescrivere i farmaci biosimilari solo o prevalentemente ai pazienti naive. Questo tema è particolarmente importante soprattutto per quanto riguarda l'epoetina alfa in ambito nefrologico, in cui vi è un utilizzo cronico. Alla luce delle seguenti evidenze:

- (i) presenza negli studi clinici registrativi delle epoetine di valutazioni su switch tra farmaco di riferimento e biosimilare e viceversa;
- (ii) presenza in scheda tecnica delle epoetine medium- e long-acting di fattori di conversione tra epoetine short-acting e medium- e long-acting;
- (iii) presenza di una review della letteratura sugli effetti dello switch tra prodotto di riferimento e biosimilare (5);
- (iv) presenza nella letteratura di dimostrazioni che lo switch tra epoetine è più comune di quanto immaginato precedentemente nella pratica italiana e riguarda non solo lo switch tra prodotto di riferimento e biosimilare (o viceversa) ma anche e soprattutto lo switch tra differenti prodotti di riferimento (6,7);
- (v) assenza di rationale scientifico per ritenere che lo switch tra differenti prodotti di riferimento presenti rischi diversi rispetto allo switch tra farmaco di riferimento e biosimilare;
- (vi) assenza di evidenze scientifiche che suggeriscono un'aumentata presenza di effetti collaterali o una ridotta efficacia dei biosimilari rispetto ai prodotti di riferimento;

riteniamo che l'affermazione che i biosimilari dell'epoetina alfa debbano essere utilizzati solo nei pazienti naive potrebbe essere limitativo. **Riteniamo quindi che anche in questo caso si debba aprire un dibattito per valutare la possibilità di modificare la posizione della**

comunità scientifica in questo ambito. Con tale affermazione non si intende in ogni caso ledere il diritto del paziente alla continuità terapeutica o aprire alla possibilità di switch multipli, le cui conseguenze cliniche al momento non sono conosciute.

6) I farmaci biosimilari di recente o futura approvazione

Nel 2013 l'EMA ha approvato un nuovo farmaco biosimilare a base di filgrastim, il primo farmaco biosimilare a base di follitropina alfa, il primo farmaco biosimilare a base di infliximab e sta valutando un'altra follitropina alfa e la prima insulina glargine. Attività di *horizon scanning* suggeriscono che sono in corso o si sono conclusi studi sui primi anticorpi monoclonali biosimilari per l'oncologia e l'ematologia, che obiettivamente saranno estremamente complessi, se utilizziamo i parametri citati nei precedenti paragrafi.

A questo proposito, riteniamo che, in assenza di nuove strategie, il percorso seguito sin qui dai primi farmaci biosimilari, con un utilizzo quasi azzerato dei farmaci a minor costo nella fase iniziale seguito da un consumo lentamente più cospicuo dettato da imposizioni Regionali si potrebbe riproporre, accentuando il conflitto all'interno della *clinical governance*. Il motivo per il quale è probabile che si riproponga una situazione analoga è dato dall'esperienza del clinico con il farmaco di riferimento, che rimarrà quindi la sua prima (e altamente prevalente) scelta, e la conseguente impossibilità di acquisire quell'esperienza sufficiente sul campo necessaria per un vasto utilizzo.

Proposte della Società Italiana di Farmacologia per promuovere vie alternative

In alternativa, ricerca clinica anche indipendente potrebbe essere promossa per valutare il profilo rischio beneficio comparativo di prodotti di riferimento e biosimilari, prontamente dopo la commercializzazione dei biosimilari. Ad esempio, si potrebbe immaginare un percorso condiviso nel quale i Centri prescrittori si adoperino, in un percorso guidato, ad accumulare evidenze sul farmaco biosimilare, una volta commercializzato, aumentando rapidamente ed in maniera sistematica le conoscenze sull'efficacia e sicurezza in pratica clinica nelle differenti indicazioni approvate e conseguentemente l'utilizzo del farmaco a minor costo. Tale procedura, che potrebbe avere la forma di un registro o di uno studio clinico comparativo di Fase IV dovrebbe avere un disegno e una durata ragionevole per fugare lecite perplessità cliniche e come scopo di allineare senza ulteriori dubbi la sovrapponibilità regolatoria con quella clinica dei due farmaci. Non è escluso che, ove evidenze siano necessarie, saranno altri paesi Europei a raccogliercle (si veda il caso dell'infliximab in Norvegia, 8) o si possa raccogliercle con studi indipendenti internazionali. Da un punto di vista economico, le aspettative di risparmio nelle fasi iniziali dovrebbero essere probabilmente riviste al ribasso ma non sarebbero in ogni caso dissimili percentualmente da quelle acquisite nei primi anni di commercializzazione delle epoetine. D'altra parte, il periodo di latenza sarebbe inferiore e l'eventuale conclusione positiva dello/degli studio/i potrebbe portare a liberare risorse ben superiori di quelle aspettate.

Secondariamente, la Società Italiana di Farmacologia apprezza l'apertura dell'Agenzia Regolatoria Europea per quanto riguarda la pubblicazione negli EPAR dei principali dati che hanno portato all'autorizzazione in commercio dei singoli farmaci, siano essi biosimilari, generici od innovativi. La pubblicazione di simili sunti degli PSUR (Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che in base alla nuova normativa prevederà anche aggiornamenti sugli studi PAES e che includono anche dati di utilizzo) potrebbe altresì accelerare il processo di penetrazione nel mercato di farmaci biosimilari, portando l'esperienza dell'intera Comunità Europea. La Società Italiana di Farmacologia si adopererà a

fare questa proposta in ambito EMA in una delle prossime consultazioni pubbliche dell'EMA sui farmaci biosimilari. A questo proposito, sarebbe altresì importante poter avere accesso ai dati di efficacia e sicurezza raccolti in altri paesi (ad esempio, la Norvegia, 8).

1. Weise M et al (2012) Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120:5111-5117
2. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf
3. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
4. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina_204_06032014.pdf
5. Ebbers HC. et al. (2012) The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 12:1473-85
6. Uomo I, Pastorello M (2012) Switching from originator to biosimilar erythropoetins. *Hospital Nephrology Europe* winter:17-19
7. Loiacono et al (2012) How much biosimilars are used in southern Italy? *Biodrugs* 26:113-120.
8. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Norwegian-study-hopes-to-increase-biosimilars-uptake-in-Europe>