

**Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società
Italiana di Farmacologia:
working paper 2016**

a cura di
Giorgio Cantelli Forti (Presidente, Società Italiana di Farmacologia) e
Francesco Rossi (Past President, Società Italiana di Farmacologia)

Indice

Introduzione.....	2
1) Definizione di farmaco biosimilare	4
2) Correttezza del comparability exercise.....	5
3) Diversità dei farmaci biotecnologici	7
4) Il concetto di intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci biosimilari.....	9
5) I farmaci biosimilari attualmente in commercio.....	11
6) Pratica dello switching tra prodotto di riferimento e biosimilare	12
7) I farmaci biosimilari di recente o futura approvazione	14
8) Proposte della Società Italiana di Farmacologia.....	16
9) Conclusioni.....	17
10) Bibliografia	18

Introduzione

Attualmente l'industria biotecnologica rappresenta la colonna portante dell'intera ricerca farmaceutica mondiale. Il settore dei **farmaci biologici/biotecnologici** interessa un livello importante del mercato farmaceutico, come è dimostrato dal fatto che nel 2011 le vendite globali sono state pari a 157 miliardi di dollari e si ipotizza che possano superare i 200 miliardi di dollari entro la fine del 2016. Si stima, inoltre, che i farmaci biologici/biotecnologici costituiranno circa il 49% dell'intero mercato farmaceutico entro il 2018 (1). Anche in Italia l'industria biotech nel suo complesso vive un momento di grande crescita, con oltre 500 imprese di biotecnologie attive nei vari settori di applicazione e il fatturato biotech è pari a circa 9 miliardi di euro con investimenti in R&S pari a 1,8 miliardi di euro (2). In particolare, il settore biotech farmaceutico nel 2013 contemplava 199 imprese con fatturato di 7,3 miliardi di euro e investimenti in R&S pari a circa 563 milioni di euro (3).

Le recenti numerose scadenze brevettuali di farmaci biologici/biotecnologici sul mercato mondiale hanno aperto la strada alla produzione di **farmaci biosimilari**, fornendo così possibilità di avere disponibili ulteriori risorse terapeutiche per il trattamento di numerose gravi patologie. Basti pensare che a circa 10 anni dall'autorizzazione del primo biosimilare di somatropina, avvenuta nell'aprile 2006, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato ben 21 farmaci biosimilari, indicati per terapie di supporto, come nel trattamento sintomatico dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica, o per il trattamento di patologie croniche, come il diabete mellito, le patologie reumatiche e immuno-mediate, e nel prossimo futuro soprattutto in onco-ematologia.

Alla luce del loro crescente sviluppo, i biosimilari sono ormai al centro di un importante dibattito nel nostro paese, così come nel resto d'Europa. Numerose sono le posizioni sul tema emanate dalle Agenzie regolatorie europee [ad esempio, quelle dell'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (4) e

delle Agenzie regolatorie finlandese e olandese (5,6)] nonché da Società Scientifiche [come quelle della Società Italiana di Reumatologia – SIR (7), dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica – AIOM (8), del Diabetes UK (9) e di FederSanità (10)]. I vari *position paper*, che hanno avuto il pregio di esporre le problematiche e i dubbi su tali farmaci, hanno, tuttavia, cristallizzato le opinioni formali delle diverse Società Scientifiche ad un periodo temporale definito, talora quando i dati di utilizzazione erano estremamente limitati. Anche la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha aggiornato la propria posizione sui farmaci biosimilari, pubblicandone una revisione, in un *working paper* del 2014.

Oggi, in considerazione dell’aumentato utilizzo dei farmaci biosimilari autorizzati da tempo e vista l’introduzione in commercio di nuovi farmaci biosimilari, inclusi quelli di infliximab, insulina glargine ed etanercept, la SIF ha ritenuto opportuno aggiornare il *working paper* del 2014. Questo nuovo documento, considerata i) la rapida evoluzione delle conoscenze sul tema, ii) la prossima scadenza della copertura brevettuale di altri farmaci biologici/biotecnologici, soprattutto anticorpi monoclonali (mAb), iii) nonché la recente commercializzazione di nuovi biosimilari, rappresenta **un aggiornato step del *working paper***; la SIF è ben conscia che la posizione enunciata potrebbe non essere più attuale negli anni a seguire. Scopo di questo documento è fornire una panoramica dettagliata sui farmaci biosimilari, partendo dalla loro definizione, produzione e procedura autorizzativa fino ad analizzare alcune criticità relative alle posizioni assunte sinora, auspicando, al contempo, di **aprire un dibattito** che permetta un confronto propositivo tra gli attori del sistema.

Per una descrizione analitica dei farmaci biosimilari, si rimanda alle più recenti Linee Guida redatte dall’EMA, adottate nell’ottobre 2014 e divenute effettive nell’aprile 2015, e al recente articolo pubblicato sulla rivista *Nature Reviews Drug Discovery* (11,12).

In considerazione dell'aumentato utilizzo dei farmaci biosimilari nonché della prossima scadenza della copertura brevettuale di altri farmaci biologici/biotecnologici, la Società Italiana di Farmacologia (SIF) propone una versione aggiornata del suo *working paper*, ben conscia che la stessa potrebbe non essere più attuale negli anni a venire.

1) Definizione di farmaco biosimilare

Nel corso degli ultimi anni le Agenzie regolatorie europea e statunitense hanno fornito ciascuna la propria definizione di biosimilare. Mentre la *Food and Drug Administration* (FDA) ha identificato il farmaco biosimilare come un “*follow-on biologic*”, l'EMA ne ha dato una connotazione ben più precisa definendolo “*biosimilar medicine*”, ovvero un medicinale “*that is similar to another biological medicine that has already been authorised for use*”. Nel suo ultimo *working paper* del 2014, la SIF definiva il biosimilare come “*farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall'EMA, attraverso un comparability exercise con il prodotto di riferimento*”. Questa definizione è considerata dalla SIF ancora attuale.

Qualunque sia la definizione, qualsiasi farmaco biosimilare prodotto e autorizzato in Unione Europea (UE) è certamente un farmaco caratterizzato da elevati standard qualitativi; si differenzia, infatti, dai cosiddetti “*biomimics*” e “*biocopies*”, prevalentemente prodotti in Paesi quali Bolivia, India, Repubblica Popolare Cinese e alcuni Paesi dell'America Latina. Per questi ultimi farmaci, infatti, non viene dimostrata la comparabilità con i prodotti biotecnologici di riferimento e talora possono risultare associati a profili di tollerabilità non favorevoli quanto quelli dei rispettivi *originator* (1).

Il farmaco biosimilare, che si caratterizza per elevati standard qualitativi, viene definito dalla SIF come “*farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall'EMA, attraverso un comparability exercise con il prodotto di riferimento*”.

2) Correttezza del *comparability exercise*

In accordo alle ultime Linee Guida sui farmaci biosimilari pubblicate da EMA (11), lo sviluppo e l'autorizzazione di un biosimilare richiedono la conduzione del cosiddetto *comparability exercise*, una procedura sperimentale, richiesta a fini regolatori, per cui il prodotto biosimilare viene confrontato con il rispettivo *originator* da un punto di vista fisico-chimico (*quality* in termini regolatori, prevede la completa caratterizzazione fisico-chimica e biologica del prodotto), pre-clinico (test di tossicologia *in vitro* o studi su animali da laboratorio) e clinico (nella maggior parte dei casi con studi di Fase I e III sull'indicazione principale, usando *hard-endpoints* o *endpoints* surrogati). Un biosimilare è il farmaco che si sia dimostrato, da un punto di vista regolatorio, sovrapponibile a tutti i livelli (per esempi dei *comparability exercises*, si veda la pagina dell'EMA dedicata; 13). Poiché lo scopo principale del *comparability exercise* è identificare anche minime differenze tra il farmaco biosimilare e il rispettivo *originator*, **gli studi non clinici e clinici richiesti dovranno essere caratterizzati da elevati standard metodologici soprattutto per quanto concerne il disegno, la conduzione, la scelta degli *endpoint* e/o la popolazione da trattare.** Infine, poiché uno dei pilastri fondamentali nello sviluppo di un biosimilare è l'attuazione di un appropriato programma di gestione del rischio, è anche fondamentale la realizzazione di programmi di farmacovigilanza mirati all'identificazione nelle fasi pre- e *post-marketing* di qualsiasi rischio correlato al nuovo biosimilare (11).

L'EMA, dunque, è stata la prima Agenzia ad aver emanato un quadro normativo di riferimento per i farmaci biosimilari, stipulando un processo di approvazione che segue una procedura graduale e dettagliata. Qualora il *comparability exercise* dia esito positivo, si apre la possibilità, con l'estrapolazione delle indicazioni, di portare all'approvazione del biosimilare per tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate del rispettivo *originator*. In accordo a quanto riportato da EMA, l'estrapolazione dell'efficacia e sicurezza del biosimilare per le indicazioni non valutate nel corso

del *comparability exercise* deve basarsi sulla globale evidenza di comparabilità tra i due prodotti. Pertanto, se la comparabilità tra i due farmaci è di tipo farmacodinamico, ma diversi meccanismi di azione giustificano l'efficacia in altre indicazioni terapeutiche, il richiedente dovrà fornire rilevanti dati a supporto dell'estrapolazione. **Per alcune classi di farmaci biologici/biotecnologici, in particolare mAb** impiegati nel trattamento di patologie neoplastiche, **l'estrapolazione delle indicazioni risulta essere un processo piuttosto complesso, soprattutto alla luce del peculiare meccanismo di azione multi-target di tali farmaci.** Inoltre, poiché spesso non vi sono specifici *marker* farmacodinamici attraverso i quali valutare l'efficacia di tali farmaci, vengono utilizzati nel corso degli studi clinici *endpoint* surrogati, la cui validità, soprattutto in un *setting* come quello oncologico, non è sempre di sicura garanzia (14). Per qualsiasi farmaco biosimilare di origine biotecnologica, che si sia dimostrato sovrapponibile al rispettivo *originator*, la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio viene esaminata attraverso la procedura centralizzata; ciò comporta che la stessa sia valida in tutti gli Stati Membri dell'UE.

Sebbene negli ultimi anni la comunità scientifica abbia espresso pareri contrastanti in relazione al *comparability exercise*, soprattutto alla luce del fatto che lo scopo di questa procedura non è la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza del farmaco biosimilare, piuttosto la dimostrazione di comparabilità con il biologico/biotecnologico di riferimento, **la SIF ritiene il *comparability exercise* una procedura regolatoria più che corretta, che consente la commercializzazione, in un tempo ragionevole, di farmaci sicuri ed efficaci.** La SIF ritiene, inoltre, che siano proprio gli studi preclinici e clinici richiesti per lo sviluppo e l'autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare a garantire la qualità dello stesso. Occorre, infine, considerare che la produzione del biosimilare avviene in accordo alle più recenti tecnologie acquisite (15).

Una volta che il *comparability exercise* si è concluso positivamente, è possibile affermare che vi è **sovrapponibilità tra il biosimilare e il suo *originator*.** A tal proposito, come suggerito da AIFA nel suo secondo *concept paper* sui farmaci biosimilari (4), è l'EMA a riconoscere la biosimilarità e, dunque, a garantire la sovrapponibilità terapeutica tra i due farmaci. **Tale sovrapponibilità è**

secondo la SIF, tuttavia, **di tipo regolatorio; occorrerà, pertanto, attendere talora dati clinici di *real world evidence* (RWE) affinché la sovrapposibilità regolatoria possa essere traslata in una scelta clinica di accesso al mercato incondizionata.**

In tale contesto, i registri, i dati di consumo dei farmaci forniti dall'Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed), l'accesso a *database*, le cartelle cliniche e le schede di dimissione ospedaliera e i risultati degli studi clinici post-autorizzativi, soprattutto di confronto, come gli studi PAES e PASS, nonché gli studi clinici indipendenti potrebbero rappresentare, dunque, gli strumenti di supporto al fine di ottenere dati di RWE sull'utilizzo dei nuovi biosimilari in più ampie casistiche di pazienti.

L'esercizio di comparabilità è la procedura sperimentale, introdotta dall'EMA, su cui si basa il confronto chimico-fisico, preclinico e clinico di qualsiasi farmaco biosimilare con il rispettivo *originator*. La conferma della comparabilità comporta l'autorizzazione del farmaco biosimilare per tutte le indicazioni autorizzate per il rispettivo *originator*. Sebbene la SIF ritenga l'esercizio di comparabilità una procedura regolatoria altamente valida, anche perché in grado di garantire la qualità dei farmaci che vengono approvati tramite la sua attuazione, riconosce la necessità di disporre di dati di *real world evidence* (RWE), come i registri, i database, le cartelle cliniche, gli studi post-autorizzativi PAES e PASS e gli studi clinici indipendenti, al fine di confermare non solo la sovrapposibilità regolatoria, ma anche, e soprattutto, quella clinica tra biosimilare e il rispettivo *originator*.

3) Diversità dei farmaci biotecnologici

Tramite la pubblicazione di specifiche Linee Guida, l'EMA ha affrontato, caso-per-caso, i diversi farmaci biosimilari che sono giunti alla sua attenzione. Ad oggi risultano, infatti, pubblicate 8 linee guida specifiche per eparine a basso peso molecolare, epoetine, filgrastim, insulina, interferone β ,

mAb, somatropina e ormone follicolo stimolante ricombinante e linee guida di approfondimento di aspetti specifici relativi ai farmaci biotecnologici, come, ad esempio, la valutazione dell'immunogenicità associata a mAb ed a proteine terapeutiche.

Come già veniva accennato nel precedente *working paper*, **la SIF ritiene che l'approccio individuale nei confronti dei singoli biosimilari adottato da EMA rappresenti una scelta molto oculata**, soprattutto alla luce della considerevole diversità che sussiste tra i diversi farmaci biologici/biotecnologici e tra i diversi lotti di uno stesso farmaco biologico; tali differenze motivano la nozione, comunemente usata, "*similar but not identical*" (11). Occorre, inoltre, considerare che **ciascun biologico si caratterizza per una propria complessità** che dipende dal campo di utilizzo, dalla capacità del clinico di valutare nel singolo paziente efficacia e sicurezza, dal numero di indicazioni e dalla diversità di queste tra loro, dalle conoscenze attuali sul meccanismo d'azione, dal profilo di immunogenicità e da altri possibili fattori. Infine, **la complessità di tali farmaci richiede numerosità e qualità degli studi clinici a supporto**, definizione dei limiti di equivalenza utilizzati nonché la presenza di studi clinici relativi a più indicazioni. Pertanto, **maggiore è la complessità in generale del farmaco biosimilare tanto più sarà necessario avere dati clinici a supporto di un più vasto utilizzo successivo alla prima fase di commercializzazione**.

Alla luce di tale complessità, **la sovrapponibilità clinica in condizioni di *real life*** tra il farmaco biosimilare e il rispettivo *originator* **va determinata** da caratteristiche quali il numero di pazienti che hanno assunto il farmaco nella pratica clinica, i risultati di studi post-autorizzativi di efficacia e sicurezza (PAES e PASS) nonché, come precedentemente accennato, i dati ottenuti sia dalla ricerca clinica indipendente sia dalle fonti dati di RWE.

Questo è il principale motivo per il quale le opinioni espresse nei *position paper* su singoli principi attivi o farmaci biosimilari devono essere costantemente rivalutate nel tempo con l'accumularsi di un sempre maggior numero di dati clinici di efficacia e sicurezza.

Alla luce della complessità di ciascun farmaco biologico/biotecnologico, la SIF ritiene che maggiore è la complessità in generale del farmaco biosimilare tanto più sarà necessario avere dati clinici a supporto di un più vasto utilizzo successivo alla prima fase di commercializzazione.

4) Il concetto di intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci biosimilari

A differenza dei farmaci di sintesi a brevetto scaduto (generici), per i quali è prevista la sostituibilità automatica sulla base della riconosciuta bioequivalenza, alla commercializzazione di un farmaco biosimilare la intercambiabilità e la sostituibilità dello stesso con il prodotto *originator* non sono automatiche.

Nel suo secondo *concept paper* (4), datato 16 giugno 2016 e la cui terza consultazione pubblica terminerà nel settembre 2016, l'AIFA chiarisce che **poiché “i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti”, la sostituibilità automatica non può essere ad essi applicata.** L'Agenzia ha, inoltre, ritenuto opportuno definire le **differenze tra il concetto di intercambiabilità**, che fa riferimento alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro (per i quali si prevedono i medesimi effetti in un determinato contesto clinico), e **sostituibilità** che, invece, si riferisce alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco più economico, con la medesima composizione quali-quantitativa, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione. La sostituibilità è distinta ulteriormente in **sostituibilità primaria**, che si identifica nella pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un biosimilare piuttosto che con il farmaco *originator*, e **secondaria**, che, invece, si riferisce alla sostituzione, da parte del medico o del farmacista, della terapia in un paziente già in trattamento con un farmaco biologico/biotecnologico con il suo biosimilare. Tale concetto riprende quanto recentemente esposto da Biggiogero M (16) in relazione alla distinzione tra paziente *naïve* primario e secondario.

Mentre la *Food and Drug Administration* (FDA), al momento dell'approvazione di un biosimilare, definisce anche lo *status* di intercambiabilità (in inglese il termine “*interchangeable*” fa riferimento sia alla intercambiabilità sia alla sostituibilità), l'EMA si limita ad autorizzare il farmaco biosimilare, ma non lo designa come “intercambiabile” con l'*originator* di riferimento; in UE, pertanto, la **decisione di intercambiabilità spetta ai singoli Stati Membri**. In Francia e in Germania, ad esempio, l'articolo 47 della Legge di Previdenza Sociale di Finanziamento 2014 e l'Aut-idem-Regelung, rispettivamente, prevedono in particolari circostanze la sostituzione dei farmaci biologici e biosimilari da parte del farmacista (17,18). In particolare, in Germania, l'Aut-idem è applicato solo nel caso in cui il farmaco biosimilare e il rispettivo *originator* siano stati prodotti dalla stessa Azienda e con il medesimo processo di produzione; pertanto, l'unica differenza tra tali farmaci è il nome commerciale. **In altri Paesi, invece, come il Regno Unito, l'Italia e la Spagna, non è affatto prevista la sostituzione automatica tra farmaci biologici/biotecnologici e biosimilari presso le farmacie.**

Data l'assenza in Italia di una specifica Linea Guida da seguire per quel che concerne la sostituzione di un biologico/biotecnologico con un biosimilare o viceversa, nel corso degli ultimi anni le **Regioni italiane hanno emanato una serie di Direttive e Decreti** che, seppur differenti, sono stati mirati nella maggior parte dei casi all'incentivazione della prescrizione dei farmaci biosimilari, soprattutto nei pazienti *naïve*. In particolare, in 14 Regioni le delibere emanate hanno prescritto l'utilizzo dei biosimilari nei pazienti *naïve*; in alcune di queste è, inoltre, prevista la prescrizione del biologico/biotecnologico *originator* nei pazienti *naïve* solo dietro presentazione, da parte del clinico, di una motivazione rilasciata tramite relazione tecnica. Numerose Regioni hanno, inoltre, previsto l'uso di sistemi di monitoraggio delle prescrizioni e di indicatori di appropriatezza. Le Regioni Campania e Umbria hanno, altresì, richiesto che la percentuale di prescrizione del biosimilare fosse pari all'incidenza dei pazienti *naïve*, mentre le Regioni Lombardia, Marche, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Toscana, Lazio e Sardegna fanno riferimento alla percentuale prescritta rispetto al totale delle DDD (19).

Alla luce di quanto esposto, occorrerebbe stimolare e promuovere la conduzione di studi, anche attraverso l'erogazione di fondi da parte degli Enti governativi, che siano mirati alla valutazione degli effetti dello *switch* terapeutico tra biologico/biotecnologico *originator* e rispettivo biosimilare in condizioni di *real life*.

Differentemente dai farmaci equivalenti, per i biosimilari l'intercambiabilità e la sostituibilità non possono essere applicate automaticamente. In particolare, poiché l'EMA non definisce per i biosimilari lo *status* di intercambiabilità e date le differenze che si riscontrano tra i vari Stati Membri nonché tra le Regioni Italiane nella prescrizione dei farmaci biosimilari, la SIF ritiene che occorrerebbe stimolare e promuovere la conduzione di studi, anche tramite l'erogazione di fondi da parte degli Enti governativi, che siano mirati alla valutazione, in condizioni di *real life*, degli effetti dello *switch* terapeutico tra biologico/biotecnologico *originator* e rispettivo biosimilare.

5) I farmaci biosimilari attualmente in commercio

Sono oramai trascorsi molti anni dalla commercializzazione dei primi biosimilari di **somatropina**, **epoetina** e **fattori di crescita** (come il filgrastim). Come confermato dall'ultimo Rapporto OsMed, l'incremento nell'impiego dei farmaci biosimilari si è verificato in particolar modo per le epoetine e la somatropina, per le quali si è osservato un aumento dell'utilizzo, rispetto all'anno 2014, rispettivamente del +49% e +21,5%.

Considerando che:

- 1) **i risultati degli studi spontanei hanno suggerito una sovrapponibilità** tra biosimilare e farmaco di riferimento per la maggior parte delle indicazioni;

- 2) **tali farmaci sono stati ampiamente utilizzati in Europa** senza che siano emerse particolari problematiche;
- 3) **i risultati di recenti studi clinici hanno confermato che non vi sono differenze in termini di efficacia**, anche in caso di *switch*, tra i biosimilari di somatropina, epoetina e fattori di crescita e i relativi *originator* (20-23);
- 4) **i risultati degli studi PASS** e di altre valutazioni di farmacovigilanza obbligatorie (inclusi i dati riportati negli PSUR relativi ai singoli biosimilari) **non hanno determinato l'avvio da parte di EMA di alcuna revisione** né hanno comportato modifiche alle condizioni di commercializzazione dei singoli biosimilari;

la SIF conferma quanto già riportato nel precedente *working paper*, ovvero **che i biosimilari di questi 3 prodotti possono essere ritenuti sovrapponibili non solo da un punto di vista regolatorio ma anche da un punto di vista clinico.**

Considerati i risultati degli studi spontanei, degli studi PASS e di altre procedure relative ad attività di farmacovigilanza, nonché l'ampio utilizzo dei biosimilari di somatropina, epoetina alfa e fattori di crescita in ambito europeo, la SIF ritiene che i biosimilari di questi 3 prodotti siano sovrapponibili, da un punto di vista regolatorio e clinico, ai rispettivi *originator*.

6) 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, per esempio per quanto riguarda l'**epoetina alfa in ambito nefrologico**, in cui vi è un utilizzo cronico.

Alla luce delle seguenti evidenze:

- 1) sia gli studi clinici registrativi sia quelli *post-marketing* hanno valutato gli effetti dello *switch* tra **farmaco di riferimento e biosimilare** e viceversa **senza** riscontrare **differenze sostanziali in termini di efficacia** (sebbene i risultati di una recente analisi retrospettiva di 149 pazienti in emodialisi abbiano mostrato che lo *switch* da epoetina *originator* al biosimilare si associ ad aumento del dosaggio del biosimilare per mantenere i livelli di Hb - 24);
- 2) presenza in scheda tecnica delle epoetine *medium-* e *long-acting* di **fattori di conversione** tra epoetine *short-acting* e *medium-* e *long-acting*;
- 3) **lo *switch* tra tali farmaci 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 (**25,26**);
- 4) ad oggi **nessuna evidenza scientifica ha suggerito un aumentato rischio di reazioni avverse o una ridotta efficacia dei biosimilari rispetto ai prodotti di riferimento**;

la SIF ritiene che, pur se si debba continuare a discutere di tali aspetti, occorrerebbe promuovere un uso sempre maggiore dei farmaci biosimilari di epoetine, fattori di crescita e somatropina in tutti i pazienti, garantendo pur sempre il diritto del paziente alla continuità terapeutica e la centralità del medico prescrittore.

Considerato che per i biosimilari di epoetine, fattori di crescita e somatropina e rispettivi *originator* non sono state riscontrate differenze sostanziali in termini di efficacia in caso di *switch*, né nuovi rischi di reazioni avverse, la SIF ritiene che occorrerebbe promuovere un uso maggiore di tali farmaci in tutti i pazienti, assicurando comunque il diritto alla continuità terapeutica e la centralità del medico prescrittore.

7) I farmaci biosimilari di recente o futura approvazione

Negli anni 2013-2016, l'EMA ha approvato **9 nuovi farmaci biosimilari**. Si è trattato, nello specifico, dei primi tre biosimilari di infliximab (Remsima[®] e Inflectra[®], autorizzati nel corso dell'anno 2013, e Flixabi[®], nel maggio 2016), dei primi due biosimilari di follitropina alfa (Ovaleap[®], nel settembre 2013, e Bemfola[®], nel marzo 2014), di due biosimilari di filgrastim (Grastofil[®], nell'ottobre 2013, e Accofil[®], nel settembre 2014), del primo biosimilare di insulina glargine (Abasaglar[®], nel settembre 2014) e, infine, del primo biosimilare di etanercept (Benepali[®], nel gennaio 2016). Sono, inoltre, attualmente in fase di valutazione da parte dell'EMA le domande di registrazione per le prime versioni di biosimilari di rituximab e adalimumab.

Tra i farmaci biosimilari di più recente approvazione, l'unico per il quale risultino ad oggi disponibili dati di RWE è l'infliximab. Nel corso degli studi clinici previsti nell'ambito del *comparability exercise* (PLANETRA in pazienti con artrite reumatoide e PLANETAS in pazienti con spondiloartrite anchilosante), i biosimilari di infliximab (Remsima[®] e Inflectra[®]) si erano dimostrati sovrapponibili per efficacia rispetto all'*originator* Remicade[®] in pazienti con artrite reumatoide e spondilite anchilosante. Nel corso dell'anno 2016 nuovi dati, questa volta provenienti dalla normale pratica clinica, si sono resi disponibili ed hanno confermato il favorevole profilo di efficacia e sicurezza dei due farmaci. Lo studio osservazionale prospettico PROSIT-BIO, i cui risultati sono stati presentati al VII Congresso Nazionale dell'*Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease* (IG-IBD) e non ancora pubblicati, è stato condotto su 397 pazienti (217 *naïve* alla terapia con anti-TNF- α , 87 precedentemente esposti alla terapia con uno o più farmaci biologici, inclusi infliximab, adalimumab, golimumab e ustekinumab, e 93 che avevano effettuato lo *switch* da infliximab *originator* a biosimilare) affetti da colite ulcerosa e morbo di Crohn. Di tali pazienti, 166 hanno ricevuto Inflectra[®] e 231 Remsima[®]. In accordo a quanto riportato dagli autori dello studio, non sono state riscontrate differenze significative in termini di efficacia e sicurezza, anche in caso di *switch* (27). L'efficacia del biosimilare è stata valutata anche

in uno studio *post-marketing* prospettico, condotto in Polonia, che ha valutato gli effetti dello *switch* tra infliximab *originator* e biosimilare in 32 bambini affetti da morbo di Crohn e 7 bambini con colite ulcerosa. I risultati hanno dimostrato che la remissione di malattia si è mantenuta nella popolazione trattata che ha effettuato lo *switch*. L'incidenza di eventi avversi è, altresì, risultata sovrapponibile tra i due farmaci. Gli autori hanno concluso che infliximab biosimilare è una scelta efficace e ben tollerata anche nelle popolazioni pediatriche (28). Infine, risultati soddisfacenti sono stati ottenuti anche dagli studi di estensione PLANETRA (29) e PLANETAS (30). Sebbene preliminari, tali dati sembrano dimostrare, anche in condizioni di *real life*, che **lo switch da infliximab originator al biosimilare consente di ottenere risultati comparabili al farmaco di riferimento** e che, **pertanto**, nelle indicazioni terapeutiche valutate **infliximab biosimilare è efficace anche nei pazienti precedentemente trattati con il farmaco originator**.

Numerosi farmaci biologici hanno recentemente perso la copertura brevettuale (ad esempio, il trastuzumab e il cetuximab) e molti altri ancora la perderanno nei prossimi anni; fra questi figurano il ranibizumab (2016), la darbopoetina alfa (2016), il pegfilgrastim (2017), l'omalizumab (2017), l'abatacept (2017) e l'adalimumab (2018).

Alla luce della prossima scadenza della copertura brevettuale di così tanti farmaci biologici/biotecnologici, è chiaro quanto grande sia l'interesse per i biosimilari. Le stime, infatti, parlano chiaro; vi sarà in tutto il mondo un **incremento esponenziale del mercato dei biosimilari** che interesserà tutto il mondo sanitario anche per un possibile contenimento dei costi da riallocare nella disponibilità di nuovi farmaci innovativi.

A questo proposito, la SIF ritiene 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 (se non nei pazienti che iniziano la terapia) seguito da un consumo successivamente più cospicuo dovrebbe essere dettato da considerazioni scientifiche e/o cliniche e non da imposizioni Regionali.

Negli ultimi quattro anni, l'EMA ha autorizzato 9 nuovi farmaci biosimilari. Per il primo biosimilare di mAb autorizzato, infliximab, sono stati recentemente ottenuti dati di efficacia e sicurezza, anche in caso di *switch*, in condizioni di *real life*, che sembrano confermare la sovrapponibilità del profilo rischio/beneficio con l'*originator* Remicade. Considerata la prossima scadenza della copertura brevettuale di molti farmaci biologici/biotecnologici, ci si attende un incremento esponenziale del mercato dei biosimilari. A tal proposito, la SIF ritiene che l'utilizzo dei biosimilari dovrà essere primariamente stabilito da considerazioni scientifiche e/o cliniche.

8) Proposte della Società Italiana di Farmacologia

Al giorno d'oggi il tema della **RWE** è al centro dell'attenzione della comunità scientifica, di Aziende Farmaceutiche, Agenzie regolatorie e *payers*. Com'è ben noto, la maggior parte delle evidenze cliniche, disponibili all'autorizzazione di un farmaco (inclusi i farmaci biosimilari), provengono dai risultati di studi clinici randomizzati che, seppur caratterizzati da rigorosi criteri metodologici, non forniscono dati di reale efficacia clinica o *effectiveness*.

La SIF ritiene, pertanto, che, al fine di incrementare le conoscenze sui farmaci biosimilari e il loro uso appropriato, occorrerebbe:

- **promuovere la ricerca clinica, soprattutto indipendente** (finanziata da Enti governativi e/o Società Scientifiche), con l'obiettivo di valutare il profilo rischio/beneficio comparativo di prodotti di riferimento e biosimilari, nella fase immediatamente successiva alla commercializzazione dei biosimilari;
- **sensibilizzare i medici prescrittori a comunicare informazioni** sui nuovi biosimilari, consentendo in tal modo di **accumulare evidenze** sugli stessi e aumentare così rapidamente

le conoscenze sull'efficacia e sicurezza in pratica clinica nelle differenti indicazioni approvate;

- **produrre Linee Guida**, da parte di Società Scientifiche nonché da parte di AIFA, che utilizzino i dati di RWE per meglio definire il concetto di paziente naïve, degli status di intercambiabilità e sostituibilità, e delle situazioni in cui lo *switch* non è in alcun caso praticabile.

I dati di RWE rappresentano la conferma della reale efficacia clinica o *effectiveness* per qualsiasi farmaco, inclusi i biosimilari. La SIF ritiene opportuno sfruttare i dati di RWE tramite la promozione della ricerca clinica, soprattutto indipendente, la sensibilizzazione dei medici prescrittori a comunicare informazioni sui nuovi biosimilari e, infine, la produzione di Linee Guida che, sfruttando i dati di RWE, definiscano al meglio il concetto di paziente naïve, gli *status* di intercambiabilità e sostituibilità e le situazioni in cui lo *switch* non è in alcun caso praticabile.

9) Conclusioni

I farmaci biosimilari rappresentano oggi una consolidata realtà terapeutica, oltre che una risorsa importante tanto per i pazienti quanto per il sistema sanitario.

L'esercizio di comparabilità, che consente attualmente la loro autorizzazione regolatoria, è una procedura altamente valida e in grado di garantire la qualità.

I primi biosimilari autorizzati da EMA, a base di epoietine, fattori di crescita e somatropina, rappresentano i biosimilari per i quali si dispone maggiormente di evidenze cliniche di *real life*. Per tali farmaci, infatti, grazie ai risultati di studi clinici indipendenti e non, nonché alle attività di monitoraggio previste da EMA e riportate negli *European Public Assessment Report* (EPAR) è stata

dimostrata nel corso degli ultimi 10 anni la sovrapponibilità, anche clinica, con i rispettivi originator, anche in caso di switch della terapia farmacologica. Alla luce di tali dati la SIF ritiene che l'uso di tali farmaci può essere preso in considerazione in tutti i pazienti, tenendo pur sempre in considerazione la centralità del medico prescrittore e il diritto alla continuità del paziente.

Per quanto riguarda i nuovi farmaci biosimilari recentemente autorizzati da EMA esistono attualmente dati incoraggianti provenienti dagli studi clinici autorizzativi, ma non ancora dati di RWE.

In tale contesto, i registri, i dati di consumo dei farmaci forniti dall'OsMed, il potenziamento della ricerca clinica indipendente, l'accesso a *database*, cartelle cliniche e schede di dimissione ospedaliera, i risultati degli studi PAES e PASS nonché i dati forniti dai *Periodic Safety Update report* (PSUR) potrebbero rappresentare strumenti utili al fine di incrementare le conoscenze sul profilo rischio/beneficio di tali farmaci e, in tal modo, garantirne un uso sempre maggiore e sicuro. La SIF ritiene, pertanto, che dovrebbero essere implementate le attività di monitoraggio di tali farmaci nella *real life*; per fare ciò, occorrerà una stretta collaborazione tra aziende, *payers*, clinici e pazienti nonché una maggiore diffusione dei dati che vengono prodotti e un dibattito sempre aperto della comunità scientifica su tale argomento.

10) Bibliografia

1. Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M et al. Biosimilars: potential implications for clinicians. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:135-42.
2. The Italian Biotech Industry Facts & Figures. Bio in Italy Report 2016. Disponibile al link: <http://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/pubblicazioni/rapporto-sulle-biotecnologie-in-italia/rapporto-sulle-biotecnologie-in-italia-2016.pdf?sfvrsn=6> (ultimo accesso 25-07-2016).
3. Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia – 2015 Farindustria.

4. Agenzia Italiana del Farmaco. SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI – giugno 2016. Disponibile al link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIOSIMILARI.pdf (ultimo accesso 25-07-2016).
5. Interchangeability of Biosimilars – Position of Finnish Medicines Agency Fimea 2015. Disponibile al link: https://www.fimea.fi/documents/542809/838272/29197_Biosimilaarien_vaihtokelpoisuus_EN.pdf (ultimo accesso 25-07-2016).
6. Dutch medicines agency says biosimilars ‘have no relevant differences’ to originators. Disponibile al link: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Dutch-medicines-agency-says-biosimilars-have-no-relevant-differences-to-originators> (ultimo accesso 27-07-2016).
7. Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sulla Prescrizione dei Farmaci Biosimilari – luglio 2015. Disponibile al link: <http://www.reumatologia.it/obj/files/Biosimilari/BIOSIMILARI2015.pdf> (ultimo accesso 27-07-2016).
8. Farmaci biotecnologici e biosimilari. Disponibile al link: http://bio-similari.it/wp-content/uploads/2014/04/2013_AIOM-Farmaci_biotecnologici_e_biosimilari11.pdf (ultimo accesso: 01-08-2016.)
9. Diabetes UK. Position Statement. Disponibile al link: <https://www.diabetes.org.uk/Documents/Position%20statements/diabetes-uk-position-statement-biosimilar-insulins-1013.pdf> (ultimo accesso 27-07-2016).
10. Per creare cultura su un approccio corretto ai farmaci biosimilari – dicembre 2015. Disponibile al link: [http://www.federsanita.it/public/definitivo%20biosimilari%204%20\(1\).pdf](http://www.federsanita.it/public/definitivo%20biosimilari%204%20(1).pdf) (ultimo accesso 27-07-2016).

11. European Medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products. Disponibile al link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf (ultimo accesso 27-07-2016).
12. Udpa N, Million RP. Monoclonal antibody biosimilars. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:13-4.
13. European Medicine Agency. Multidisciplinary: biosimilars. Disponibile al link: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c (ultimo accesso 25-07-2016).
14. Ebbers HC, Chamberlain P. Controversies in Establishing Biosimilarity: Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices. *BioDrugs.* 2016;30:1-8.
15. The Biosimilar Medicine Group. *Biosimilar Medicine Handbook.* 3rd edition – 2016. Disponibile al link: <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/04/20160428-Biosimilar-Medicines-Handbook.pdf> (ultimo accesso 25-07-2016).
16. Biggioggero M, Danova M, Genovese U et al. The challenging definition of naïve patient for biological drug use. *Autoimmun Rev.* 2015;14:543-6.
17. Biosimilars in Deutschland. Disponibile al link: <http://probiosimilars.de/publikationen/> (ultimo accesso 25-07-2016).
18. Taylor L. France moving ahead with biosimilar substitution. Disponibile al link: http://www.pharmatimes.com/Article/14-04-13/France_moving_ahead_with_biosimilar_substitution.aspx? (ultimo accesso 25-07-2016).
19. Società Italiana di Farmacologia. Analisi delle delibere regionali sui biosimilari. Disponibile al link: http://www.sifweb.org/docs/opinion_documents/sif_opinion_paper_linee_guida_reg_mab_giu_16.pdf (ultimo accesso 25-07-2016).
20. Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Marciandò I et al. Comparative Effectiveness of Biosimilar, Reference Product and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Still Covered by Patent in Chronic Kidney Disease and Cancer Patients: An Italian Population-Based Study. *PLoS One.* 2016;11:e0155805.

21. Gascón P, Tesch H, Verpoort K et al. Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned? *Support Care Cancer*. 2013;21:2925-32 .
22. Rashid N, Saenger P, Wu YL, et al. Switching to Omnitrope(®) from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. *Biol Ther*. 2014;4:27-39.
23. Dingermann T, Scotte F. Biosimilar epoetin zeta: extrapolation of indications and real world utilization experience. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16:967-74.
24. Minutolo R, Borzumati M, Sposini S, et al. Dosing Penalty of Erythropoiesis-Stimulating Agents After Switching From Originator to Biosimilar Preparations in Stable Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:170-2.
25. Uomo I, Pastorello M (2012) Switching from originator to biosimilar erythropoetins. *Hospital Nephrology Europe winter*:17-19
26. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs*. 2012;26:113-20.
27. The PROSIT-BIO Cohort of the IG-IBD: A Prospective Observational Study of Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Infliximab BioSimilar. Disponibile al link: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)30424-3/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)30424-3/pdf) (ultimo accesso 29-07-2016).
28. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszekiewicz A, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis*. 2016;10:127-32.
29. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, 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.

30. Park W, Yoo DH, Miranda P, 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.* 2016.

Si ringrazia la Dr.ssa Cristina Scavone per la sua collaborazione alla revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: working paper 2016.