

PROGETTO FARMAGOOD

DELIBERA N° X/2313 del 01/08/2014

**LA REGIONE LOMBARDIA, UN MODELLO DI
APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA PER IL
CONTENIMENTO DELLA SPESA FARMACEUTICA
FARMAGOOD-BIOSIMILARI**

RELAZIONE FINALE RISULTATI CORSI DI FORMAZIONE

A cura di

Luca Pasina, Alessandro Nobili, Gianluigi Casadei,

Livio Garattini, Alessandro Curto

Milano, 23 Novembre 2015

INTRODUZIONE

Nonostante la spesa sanitaria pubblica italiana si attesti al di sotto della media europea, il Fondo Sanitario Nazionale (FSN) è costantemente insufficiente a coprire le spese: in uno scenario come questo i farmaci biosimilari, che sono “simili” ai farmaci biologici non più soggetti a copertura brevettuale, rivestono un ruolo fondamentale, poiché offrono un adeguato accesso alle cure, in particolare a quelle innovative ad alto costo, contribuendo contemporaneamente alla sostenibilità finanziaria del Servizio Sanitario Nazionale.

I farmaci biosimilari approvati in sede europea sono infatti autorizzati sulla base della loro comparabilità in termini di qualità, efficacia e sicurezza: ciò determina che i due farmaci, oltre ad avere lo stesso meccanismo d’azione, siano anche equivalenti sul piano terapeutico. Inoltre, come avviene per tutti i farmaci biologici, la sicurezza dei farmaci biosimilari è costantemente monitorata attraverso specifici studi di farmacovigilanza che hanno l’obiettivo di identificare o quantificare eventuali rischi oltre che confermare l’efficacia dopo la commercializzazione. Interessante è inoltre ricordare che, analogamente a quanto avviene per i farmaci equivalenti, la negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria pari ad almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco originatore e incrementarne l’utilizzo significa anche diminuire il prezzo nel tempo, contribuendo in tal modo a migliorare l’accesso alle cure.

In un quadro così complesso vi è l’esigenza, da parte della classe medica, di ricevere informazioni precise e scientificamente indipendenti da fonti attendibili. Lo confermano tra l’altro i risultati di un recente sondaggio condotto su circa 500 medici europei da *Alliance for Safe Biological Medicines*¹, secondo il quale fra i clinici italiani sussiste un forte bisogno di informazioni supplementari sui farmaci biosimilari: il 17% di essi infatti non sarebbe in grado di darne specificazioni o dichiara di non aver mai sentito parlare di biosimilari in precedenza.

1. IL PROGETTO FARMAGOOD BIOSIMILARI

Il Progetto FARMAGOOD-BIOSIMILARI è un progetto collaborativo tra la Direzione Sanità di Regione Lombardia e l’IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN), in cui

¹ http://www.europabio.org/sites/default/files/report/asbm_physician_survey_full_report_v2.pdf

l'IRFMN mette a disposizione del Servizio Sanitario Regionale le proprie competenze scientifiche in ambito farmacologico con l'obiettivo di:

- pianificare attività mirate ad integrare componenti di innovazione e di (in)formazione per rispondere a criticità prescrittive in ambito regionale;
- sviluppare nuove metodologie per coinvolgere operatori sanitari, pazienti e cittadini in programmi di razionalizzazione dell'uso dei farmaci in popolazioni a rischio e in specifici ambiti di cura e assistenza;
- avviare studi clinici indipendenti di tipo comparativo, revisioni sistematiche e metanalisi per rispondere a specifici quesiti di interesse prioritario per la salute pubblica in ambito regionale.

La prima fase di tale progetto è stata indirizzata al tema dell'appropriatezza d'uso dei medicinali biologici coperti da brevetto ("originatori") e farmaci biologici non coperti da brevetto ("biosimilari") (d'ora in avanti identificati con medicinali biologici "originatori" e "biosimilari") con la realizzazione del Progetto FARMAGOOD-BIOSIMILARI.

Il Progetto FARMAGOOD-BIOSIMILARI, coerentemente con gli obiettivi Regionali in termini di appropriatezza prescrittiva e razionalizzazione delle risorse si proponeva di costruire in un percorso concordato e condiviso con i diversi operatori del Servizio Sanitario Regionale un complesso di interventi formativi a livelli di ciascuna delle ASL di Regione Lombardia, per promuovere e/o supportare a livello locale attività mirate a promuovere l'appropriatezza dei percorsi di cura e la razionalizzazione delle prescrizioni dei medicinali biologici "originatori" e "biosimilari" e fornire indicazioni indipendenti relative al profilo di beneficio-rischio dell'uso di questi farmaci.

Su questa base a supporto delle azioni e dei progetti in corso e in divenire nelle diverse ASL e Aziende ospedaliere lombarde sono stati effettuati in collaborazione con ciascuna 15 ASL di Regione Lombardia corsi formativi rivolti ai medici potenziali prescrittori di biosimilari nelle aree reumatologiche gastrointestinali, nefrologiche e pediatriche. I contenuti del corso, condivisi con la Direzione Generale Sanità di regione Lombardia erano indirizzati a coordinare le diverse attività in loco, verificando che i messaggi trasmessi ai medici e agli altri operatori sanitari fossero coerenti e consistenti con le politiche regionali sull'utilizzo di

questi medicinali, onde evitare di generare ulteriore confusione su un argomento già molto articolato e controverso.

Operativamente nel corso del progetto sono state realizzate le seguenti attività:

Attività	Obiettivi	Metodologia	Risultati attesi
1. Coordinamento delle iniziative e dei contenuti	Coordinamento e condivisione degli obiettivi e delle azioni/interventi da realizzare all'interno del progetto.	Incontro con i referenti Regionali coinvolti nel Progetto.	Definizione, condivisione e coordinamento del percorso e delle azioni da implementare a livello locale.
2. Dossier biologici a brevetto scaduto	Realizzazione e approvazione di un Dossier Generale sugli aspetti normativi e scientifici relativi alle regole e alle procedure di registrazione e immissione in commercio dei biosimilari.	Presentazione e condivisione dei contenuti con i referenti Regionali.	Stesura del documento generale definitivo da mettere a disposizione delle ASL Lombarde.
3. Evento formativo all'IRFMN	Realizzazione di un evento formativo.	Corso "I BIOSIMILARI: REALTÀ E PROSPETTIVE".	Verifica delle criticità sul tema dei biologici a brevetto scaduto.
4. Condivisione del Dossier Generale con i referenti di Regione Lombardia, AO, ASL.	Presentazione e discussione del Dossier ai Direttori Sanitari e Responsabili dei Servizi Farmaceutici delle ASL e delle Aziende Ospedaliere Lombarde.	Incontro e presentazione in Regione Lombardia del progetto, del Dossier e degli obiettivi Regionali su implementazione d'uso dei biosimilari.	Dossier e obiettivi Regionali da implementare a livello locale sul tema dei biologici a brevetto scaduto.
5. Revisione della letteratura e dei dossier di registrazione per infliximab	Revisione della letteratura e dei documenti di approvazione di infliximab biosimilare.	Raccolta della documentazione e revisione critica dei lavori scientifici e dei dossier registrativi di infliximab biosimilare e stesura di un Dossier <i>ad-hoc</i> .	Fornire alle ASL e ai gruppi di lavoro che dovranno occuparsi della stesura dei PDTA di una documentazione basata su evidenze scientifiche valutate attraverso metodologie appropriate.
6. Indagine con questionario su medici e operatori sanitari	Raccogliere informazioni da un ampio campione di medici specialisti, ospedalieri sulle conoscenze in merito ai farmaci biologici a brevetto scaduto.	Realizzazione e diffusione di un questionario da compilare durante gli eventi formativi.	Informazioni e dati sulle conoscenze, utilizzo e sulle criticità all'uso dei biologici a brevetto scaduto.
7. Intervento di formazione / informazione indipendente.	Fornire strumenti e indicazioni per una corretta informazione indipendente sulle problematiche connesse al corretto impiego dei biologici a brevetto scaduto.	Realizzazione di un corso di formazione in ciascuna ASL lombarda.	Sensibilizzazione di operatori sanitari e cittadini.

2. CORSO DI FORMAZIONE NELLE ASL LOMBARDA

Di seguito viene presentato lo schema del programma del corso realizzato in ciascuna ASL.

Programma del Corso:	
<i>Apertura lavori (DG/DS ASL)</i>	<i>15 minuti</i>
Stato dell'arte regolatorio dei biosimilari (Mario Negri)	45 minuti
Evidenze cliniche di biosimilarità (Mario Negri)	15 minuti
Biosimilari: infliximab in reumatologia (Clinico locale)	15 minuti
Biosimilari: infliximab in gastroenterologia (Clinico locale)	15 minuti
Biosimilari: epoetine in nefrologia (Clinico locale)	15 minuti
Biosimilari: somatropine in pediatria (Clinico locale)	15 minuti
<i>Discussione</i>	<i>30 minuti</i>
Presentazione da parte della ASL dei dati sui biosimilari	15 minuti
Potenziali risparmi per il SSN: gare d'acquisto regionali (Mario Negri)	15 minuti
Biosimilari: il punto di vista economico (Mario Negri)	30 minuti
<i>Discussione finale</i>	<i>30 minuti</i>

La **tabella** di seguito riporta le date e i partecipanti per ciascuna ASL lombarda.

ASL	Data Corso
A.S.L. DELLA CITTA' DI MILANO	<i>Mercoledì 25 marzo</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI PAVIA	<i>Giovedì 9 aprile</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI MILANO 2	<i>Mercoledì 15 aprile</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI BERGAMO	<i>Mercoledì 22 aprile</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI MILANO 1	<i>Mercoledì 29 aprile</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI SONDRIO	<i>Mercoledì 6 maggio</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI VARESE	<i>Mercoledì 20 maggio</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI MONZA	<i>Mercoledì 27 maggio</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI BRESCIA	<i>Mercoledì 3 giugno</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI MANTOVA	<i>Mercoledì 10 giugno</i>
A.S.L. DI VALLECAMONICA - SEBINO	<i>Mercoledì 24 giugno</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI LODI	<i>Mercoledì 1 luglio</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI COMO	<i>Mercoledì 16 settembre</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI LECCO	<i>Mercoledì 7 ottobre</i>
A.S.L. DELLA PROVINCIA DI CREMONA	<i>Mercoledì 14 ottobre</i>

2. RISULTATI DELL'INDAGINE TRA GLI SPECIALISTI DELLE ASL LOMBARDE

Con il seguente lavoro si è cercato di valutare le conoscenze e le maggiori criticità in merito all'uso dei biologici a brevetto scaduto.

Il sondaggio è stato effettuato tra aprile e settembre 2015 attraverso un questionario (*Allegato 1*) somministrato durante ciascuno degli eventi formativi "I FARMACI BIOSIMILARI" promossi da Regione Lombardia e realizzati in collaborazione con l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri presso ciascuna delle 15 ASL lombarde. L'indagine ha coinvolto i medici e farmacisti appartenenti che hanno partecipato all'evento formativo.

Globalmente sono stati distribuiti 666 questionari ad operatori sanitari (medici - specialisti e del territorio - e farmacisti - ospedalieri o operanti presso le ASL) la cui distribuzione in relazione alla ASL di appartenenza è mostrata in **Figura 1**. Hanno risposto al sondaggio 256 partecipanti (214 medici e 36 farmacisti), per metà donne e per metà uomini, con una leggera predominanza femminile, con età media di 50 anni. Sono stati esclusi 111 questionari perché incompleti.

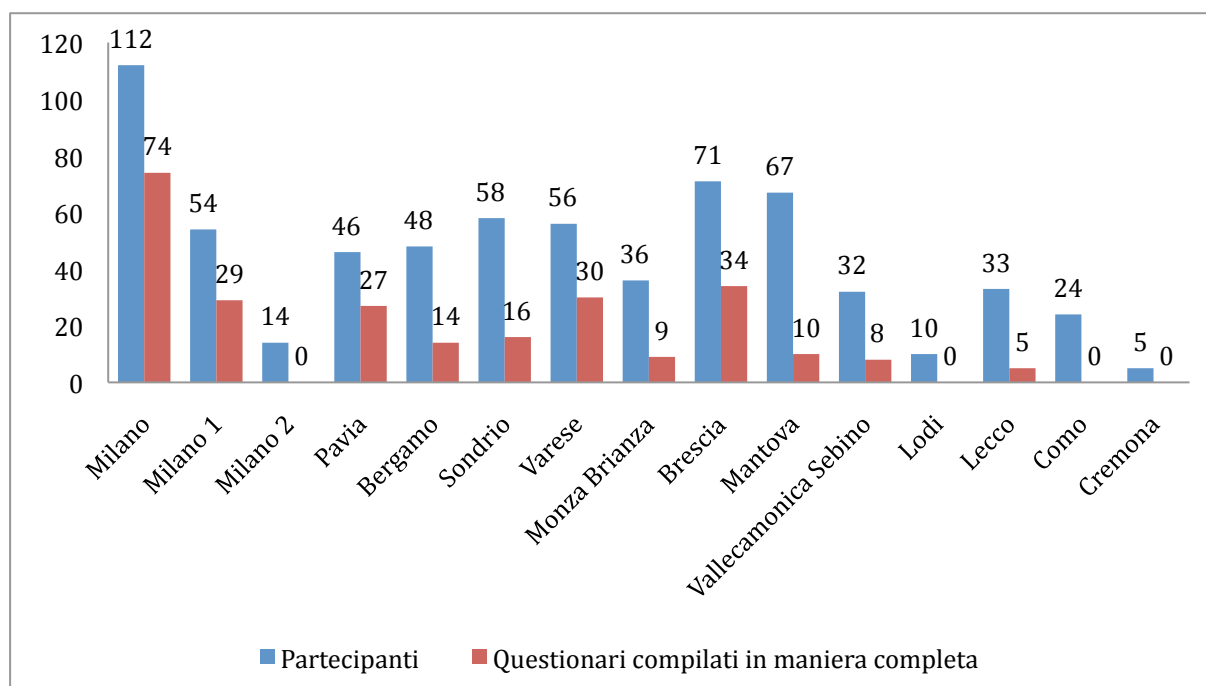


Figura 1. Numero di questionari* per numero di partecipanti per ASL.

***Nota: il numero di questionari per ASL può essere diverso dal numero dei partecipanti riportato in quanto alcuni operatori non hanno riconsegnato il questionario a fine corso.**

Rispetto alle specialità cliniche rilevanti ai fini dell'indagine, il 26% del campione è rappresentato da nefrologi, il 15% da pediatri, il 10% da gastroenterologi, l'8% da reumatologi e il 41% da farmacisti ospedalieri, come mostra la **Figura 2**.

Essendo comunque libera la partecipazione all'evento formativo così come la compilazione del questionario di indagine, sono stati raccolti dati provenienti anche da medici specialisti appartenenti ad altre categorie che, come mostra la **Figura 3**, sono stati raggruppati in "altre specialità": più precisamente il 38% è appartenente al reparto di medicina interna, il 25% a quello di oncologia, il 14% di ematologia, il 9% di cardiologia, il 6% di endocrinologia, il 5% di pneumologia e il 4% di dermatologia.

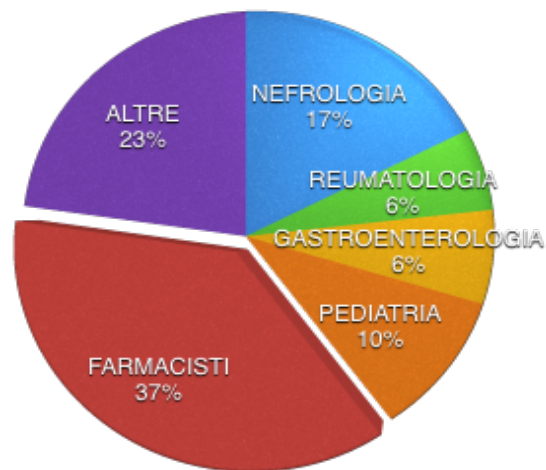


Figura 2. Distribuzione % delle specialità cliniche di interesse.

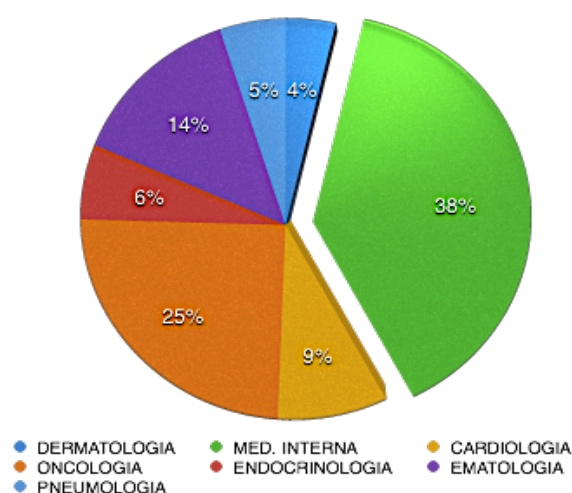


Figura 3. Distribuzione % di altre specialità mediche.

La metà dei clinici intervistati prescrive abitualmente farmaci biologici e/o biosimilari nella propria pratica e quasi il 70% di questi ultimi valuta le proprie conoscenze a riguardo come “conoscenze di base”; solo il 23% le definisce complete (situazione diversa per i farmacisti, quasi il 40%), mentre il 9% degli specialisti dichiara di averne sentito solo parlare e l’1% di non saperne nulla a riguardo, dichiarando di aver per lo più acquisito informazioni attraverso seminari e conferenze scientifiche, come mostrano le **tabelle 1,2 e 3**.

Tabella 1. Prescrive farmaci biologici e/o biosimilari nella sua pratica clinica?	
	N.213 CLINICI
ABITUALMENTE	51%
RARAMENTE	27%
MAI	22%

Tabella 2. Definirebbe le sue conoscenze sui farmaci biosimilari:		
	N.211 CLINICI	N.34 FARMACISTI
COMPLETE	23%	38%
DI BASE	67%	62%
SENTITO SOLO PARLARE	9%	-
NESSUNA	1%	-

Tabella 3. Come ha acquisito le sue conoscenze sui farmaci biosimilari?		
	N.212 CLINICI	N.35 FARMACISTI
SEMINARI E CONFERENZE	58%	60%
STUDIO PERSONALE	26%	40%
INFORMATORE SCIENTIFICO	11%	-
COLLEGHI	5%	-

La **tabella 4** mostra come, in linea con il Position Paper di AIFA sui biosimilari, il 51% dei clinici riferisce di prescrivere preferenzialmente i biosimilari a pazienti di nuova diagnosi, i cosiddetti soggetti “naive”, il 24% invece prescrive solo originatori, mentre il restante 25% dichiara di prescrivere biosimilari anche a pazienti già in trattamento con un medicinale originatore.

Tabella 4. A chi prescrive preferenzialmente i farmaci biosimilari?	
	N.195 CLINICI
NESSUNO, PRESCRIVO SOLO ORIGINATORI	24%
SOLO A PAZIENTI NAIVE	51%
SIA A PAZIENTI NAIVE SIA GIÀ IN TRATTAMENTO	25%

Alla domanda sull'importanza della condivisione con il paziente della scelta del farmaco più appropriato (biosimilare o originatore), il 25% dei medici prescrittori ritiene sia una pratica essenziale, mentre la restante parte degli intervistati ritiene sia abbastanza, poco o addirittura non importante, come mostra la **tabella 5**.

Tabella 5.	
Per lei è importante decidere insieme al paziente se prescrivere il farmaco biosimilare o il farmaco di riferimento?	
	N.218 CLINICI
ESSENZIALE	25%
ABBASTANZA IMPORTANTE	34%
POCO IMPORTANTE	30%
NON IMPORTANTE	11%

La **tabella 6** mostra le risposte alla domanda riguardante un giudizio generale sui biosimilari: si evidenziano differenze di giudizio da parte dei clinici e dei farmacisti.

Infatti solo il 33% dei clinici prescrittori li ritiene clinicamente paragonabili agli originatori, mentre è relativamente maggiore la percentuale di farmacisti, esattamente il 50%, che ritiene non vi siano differenze rilevanti. Interessante è come il 35% sia dei clinici sia dei farmacisti dichiara che vengano approvati con criteri sufficientemente validi per ritenerli efficaci e sicuri, dimostrando come dunque le due parti abbiano un parere comune a riguardo.

Infine, tra il 15 e il 20% degli intervistati di entrambi i gruppi, ritiene che gli studi di confronto con il farmaco di riferimento siano inadeguati e il 4% dei clinici sostiene che i biosimilari abbiano un maggior rischio di immunogenicità.

Tabella 6.		
Qual è il suo giudizio sui biosimilari?		
	N.200 CLINICI	N.34 FARMACISTI
PARAGONABILI CLINICAMENTE AGLI ORIGINATORI	33%	50%
STUDI DI CONFRONTO CON IL RIFERIMENTO INADEGUATI	20%	15%
HANNO MAGGIORE IMMUNOGENICITÀ	4%	-
INTERCAMBIABILI CLINICAMENTE	9%	3%
VENGANO APPROVATI CON CRITERI VALIDI	35%	32%

Riguardo il concetto di estrapolazione delle indicazioni terapeutiche, l'opinione tra clinici e farmacisti risulta abbastanza discordante: come mostra la **tabella 7**, tra i primi, il 30% si dichiara pienamente d'accordo con la validità del criterio di estrapolazione delle indicazioni, il 29% poco d'accordo e il 28% non d'accordo, dimostrando l'assenza di un pensiero comune a riguardo tra i clinici. Diversa risulta invece l'opinione abbastanza condivisa tra i farmacisti, che mostra come ben il 65% sia pienamente favorevole alla possibilità di estrapolazione delle indicazioni terapeutiche.

Tabella 7 .
Qual è il suo giudizio sulla possibilità di estrapolazione delle indicazioni del biosimilare ad altre condizioni cliniche per cui l'originatore è utilizzabile nella pratica clinica in assenza di studi specifici?

	N.203 CLINICI	N.33 FARMACISTI
PIENAMENTE D'ACCORDO	30%	65%
POCO D'ACCORDO	29%	26%
NON D'ACCORDO	28%	4%
LO RITENGO UN RISCHIO PER IL PAZIENTE	13%	4%

Situazione molto simile alla precedente si presenta alla domanda sul giudizio dello *switch* di un biosimilare con il suo originatore che (**Tabella 8**) mostra come i clinici siano quasi divisi in due gruppi: il 44% di essi si dichiara favorevole, mentre per il 34% vige un atteggiamento di cautela, dichiarandosi poco d'accordo alla pratica di intercambiabilità.

Tabella 8.
Qual è il suo giudizio sulla intercambiabilità e/o sostituibilità tra biosimilare e originatore?

	N.206 CLINICI	N.33 FARMACISTI
PIENAMENTE D'ACCORDO	44%	71%
POCO D'ACCORDO	34%	17%
NON D'ACCORDO	14%	4%
LO RITENGO UN RISCHIO PER IL PAZIENTE	8%	8%

Da evidenziare nuovamente come invece i farmacisti siano nella gran maggioranza della stessa opinione: il 71% di essi è infatti pienamente d'accordo.

Riguardo alle perplessità maggiori dell'uso dei farmaci biosimilari (**Tabella 9**) la maggioranza degli intervistati, sia clinici sia farmacisti, si dimostra della stessa opinione; ben il 67% dei primi e il 75% dei secondi afferma la non sufficiente presenza di studi a supporto del loro impiego nella pratica clinica, mentre il 25% sia da una parte che dall'altra, ritiene abbiano un maggior rischio di immunogenicità.

Tabella 9.		
Quali sono le sue maggiori perplessità sull'uso dei biosimilari nella pratica clinica?		
	N.202 CLINICI	N.27 FARMACISTI
SONO QUALITATIVAMENTE INFERIORI	4%	-
SONO MENO EFFICACI E SICURI	5%	-
HANNO UNA MAGGIORE IMMUNOGENICITÀ	25%	25%
NON CI SONO SUFFICIENTI STUDI A SUPPORTO DEL LORO IMPIEGO CLINICO	67%	75%

Infine, con l'ultima domanda su quale possa essere il punto di forza maggiore dei farmaci biosimilari, sia i clinici sia i farmacisti si dimostrano nella maggioranza consapevoli del rilevante problema in termini di sostenibilità economica che i farmaci biologici rappresentano. Infatti (**Tabella 10**) il 63% dei primi e la metà dei secondi dichiara che i biosimilari rappresentano una grande opportunità di risparmio senza differenze clinicamente significative con il farmaco originatore.

Interessante è anche osservare come circa il 30% degli intervistati di entrambe le categorie pone estrema fiducia nell'ente regolatorio, sostenendo come la legislazione Europea garantisca la similarità del biosimilare con l'originatore in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

Tabella 10.

Quali ritiene possano essere i punti di forza dell'uso dei biosimilari nella pratica clinica?

	N.203 CLINICI	N.35 FARMACISTI
SONO QUALITATIVAMENTE SIMILI ALL'ORIGINATORE	4%	6%
HANNO EQUIVALENTE EFFICACIA E SICUREZZA	5%	13%
RAPPRESENTANO UNA OPPORTUNITÀ DI RISPARMIO	63%	52%
LA LEGISLAZIONE EUROPEA GARANTISCE SIMILARITÀ	28%	29%

Attraverso questa indagine che ha permesso di raggiungere i partecipanti delle 15 ASL lombarde, si evidenzia come in generale medici specialisti, farmacisti e operatori del settore riconoscano la grande potenzialità dei farmaci biosimilari, nonostante tra gli specialisti prescrittori prevalgano molti dubbi relativi alla qualità, efficacia e sicurezza di questi farmaci rispetto agli originatori.

Come prevedibile, molti clinici sottolineano come gli studi clinici siano gli unici strumenti per valutare qualità, efficacia e sicurezza di questi farmaci (posizione in netto contrasto con l'opinione di EMA che ritiene siano utili solo per confermare la similarità e spesso non siano necessari).

La piena confidenza del medico sulla sicurezza d'impiego è cruciale nel momento in cui si assume in prima persona la responsabilità di iniziare un nuovo trattamento con un biosimilare o di sostituirlo a un originatore in corso di trattamento (*switch*).

A tale proposito la maggior parte dei clinici ha più volte sottolineato e richiesto la necessità di un documento da parte dell'Autorità Regolatoria (Europea o nazionale) in cui sia chiaramente dichiarata la comparabilità e di conseguenza la possibilità di sostituire un originatore con il suo biosimilare (tipo il "*Purple Book*" della FDA).

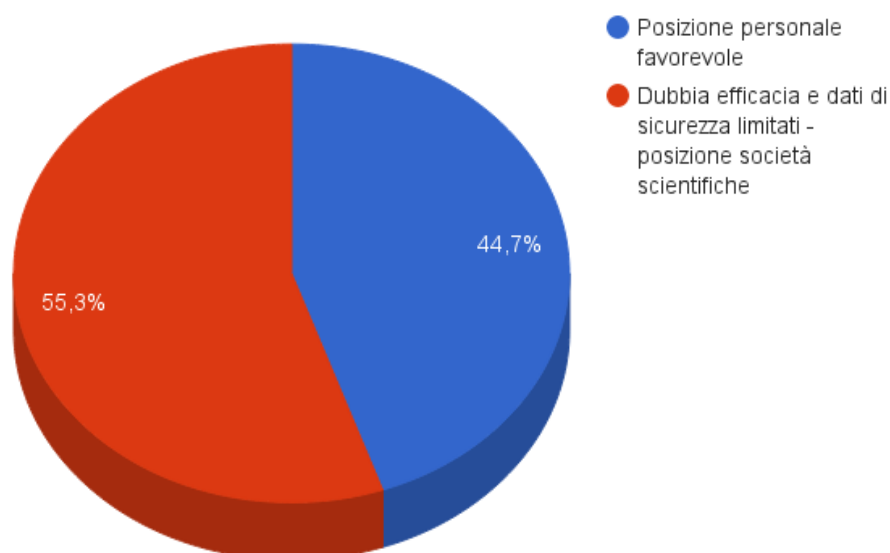
3. ANALISI DELLE RELAZIONI DELLE SPECIALISTI INTERVENUTI IN QUALITÀ DI RELATORI AGLI EVENTI FORMATIVI “I FARMACI BIOSIMILARI”

In occasione degli eventi formativi “I FARMACI BIOSIMILARI” promossi da Regione Lombardia e realizzati in collaborazione con l’IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri è stato chiesto a ciascuna ASL di identificare un clinico di riferimento da coinvolgere in qualità di relatore per ciascuna area terapeutica oggetto dell’intervento (reumatologia, gastroenterologia, nefrologia e pediatria).

Ai clinici è stato successivamente chiesto il consenso ad utilizzare le diapositive mostrate durante gli incontri formativi.

La valutazione delle 47 relazioni (sulle 60 previste) di cui è stata autorizzata la consultazione evidenzia come, globalmente, più della metà dei clinici intervenuti manifesti dubbi in merito all’efficacia e alla sicurezza dei farmaci biosimilari, di fatto allineandosi al giudizio della società scientifiche di appartenenza (**Figura 4**).

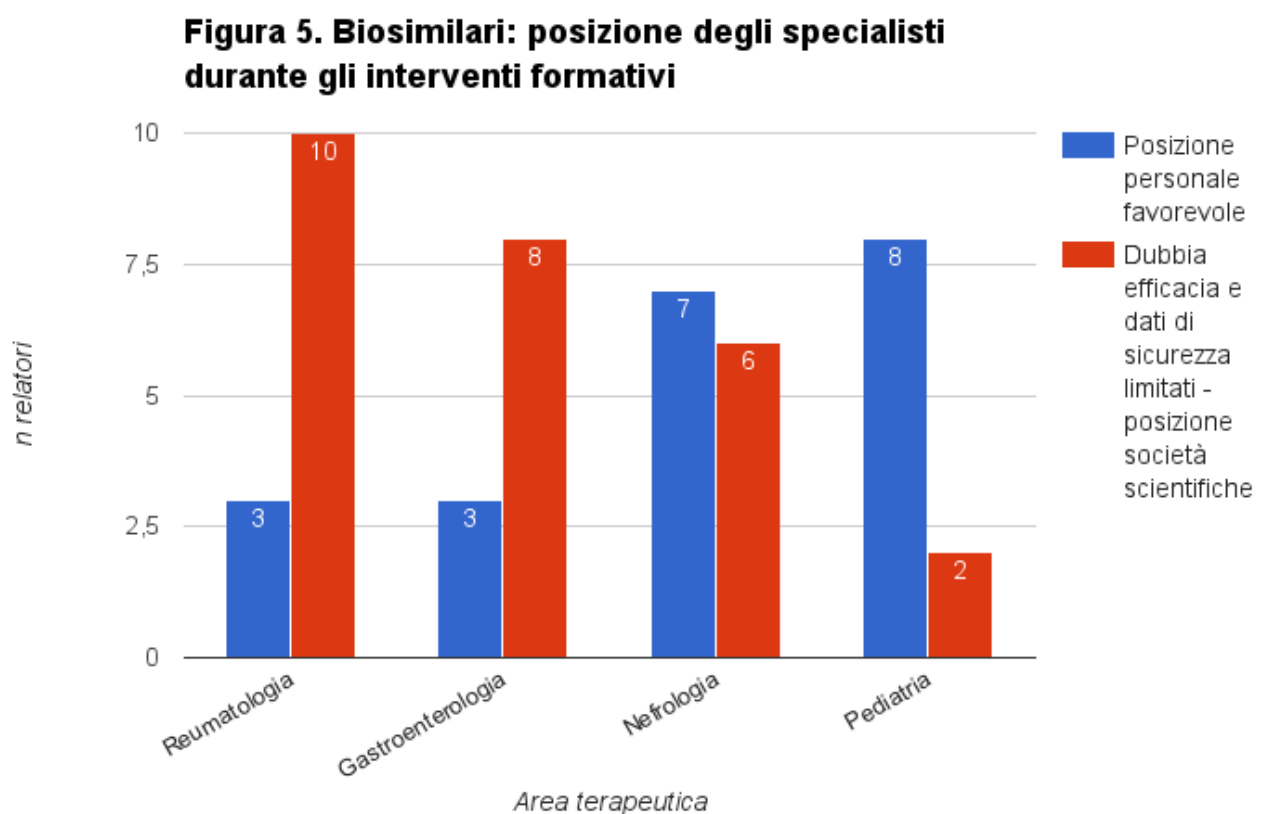
Figura 4. Posizione dei clinici (relatori negli interventi formativi) rispetto all'uso dei biosimilari



In particolare in queste relazioni viene sottolineato che i biosimilari dovrebbero essere riservati ai pazienti di nuova diagnosi (*naïve*), che mancano prove di efficacia e sicurezza

relative allo *switch* tra originator e biosimilari e, in merito ad infliximab biosimilare, che non sono disponibili dati a lungo termine a supporto della sua efficacia, sicurezza ed immunogenicità. Viene inoltre spesso rimarcata la necessità di ottenere il consenso del paziente per l'impiego di farmaci a più basso costo.

Il confronto tra le diverse aree terapeutiche (**Figura 5**) mostra invece come i clinici che da maggior tempo utilizzano i biosimilari (nefrologi e pediatri) esprimano giudizi più favorevoli, non suggerendone un impiego limitato ai soli soggetti di nuova diagnosi, ma estendendolo anche ai soggetti già in trattamento con l'originatore; e sottolineando inoltre come ad oggi non siano emersi (da sistema di farmacovigilanza o dalla letteratura) segnali di sicurezza preoccupati o diversi da quelli già noti per i farmaci originatori.



4. CONSIDERANZIONI CONCLUSIVE

La realizzazione del Progetto FARMAGOOD e gli incontri nelle 15 ASL lombarde hanno consentito di confrontarsi con le diverse realtà locali e di raccogliere interessanti considerazioni e suggerimenti sul tema dei biosimilari.

Premesso che la partecipazione degli specialisti sia stata molto eterogenea e in parte sicuramente legata allo sforzo organizzativo delle singole ASL ed Aziende Ospedaliere e alle altre iniziative già presenti localmente sul tema, va detto che il contributo dei relatori e dei partecipanti è stato estremamente positivo e ha permesso di mettere in evidenza tutte le criticità che circondano il settore. L'iniziativa ha permesso anche un confronto tra gli operatori delle ASL e delle Aziende Ospedaliere attraverso la condivisione e presentazione dei dati di prescrizione contestuale di originatori e biosimilari di ormone della crescita, agenti stimolanti l'eritropoiesi, filgrastim ed infliximab.

In primo luogo, come documentato anche dai risultati del questionario, vi è una estrema necessità di formazione e chiarezza sull'argomento biosimilari, perché in un'alta percentuale di casi, soprattutto tra gli specialisti, si fa riferimento, spesso in modo acritico, ai diversi position paper delle relative società scientifiche. Qualche volta è apparso evidente come gli specialisti facessero riferimento nelle loro presentazioni a informazioni fornite dai produttori di originatori e/o biosimilari, così sottolineando la necessità di una formazione indipendente, esente da conflitti d'interesse.

Una convinzione piuttosto frequente che abbiamo riscontrato è che la via alla registrazione dei biosimilari, sia una sorta di scorciatoia e che non abbia da parte delle Autorità Regolatorie la stessa criticità e attenzione che è stata posta per la registrazione del farmaco originatore. Sempre in questo contesto, vi è stata da parte dei medici una certa sorpresa nello scoprire sulla base delle evidenze scientifiche presentate, che anche il farmaco biologico originatore, è sottoposto nel corso degli anni a delle variazioni nei processi di produzione che ne fanno alla fine una sorta di biosimilare di se stesso. Durante i corsi è stato più volte sottolineato il fatto che ogni farmaco biologico (originatore e/o biosimilare) non è mai identico a se stesso nel corso della sua esistenza, ma presenta una naturale variabilità intrinseca (microeterogenicità) associata ai frequenti cambiamenti che nel tempo avvengono sui processi di produzione del farmaco stesso ("il processo è il prodotto").

Un'altra criticità sollevata dai clinici è la mancanza di adeguati studi clinici (sia sul piano della numerosità che della metodologia) a sostegno dell'efficacia del biosimilare nelle sue indicazioni d'uso e in particolare la possibilità, in assenza di studi clinici specifici, di estrapolarne l'utilizzo anche per le altre indicazioni per cui l'originatore è comunemente utilizzato. Questo è stato un aspetto particolarmente sottolineato dagli specialisti gastroenterologi per quanto concerne l'impiego di infliximab biosimilare nel trattamento delle malattie intestinali croniche (morbo di Crohn e colite ulcerosa).

A tale proposito è stato sottolineato che l'Agenzia Regolatoria Europea EMA², nel programma di sviluppo di un nuovo farmaco biosimilare, non richiede di dimostrare "*de novo*" la sua efficacia clinica, come invece è stata richiesta per l'originatore, ma richiede un esercizio di comparabilità clinica rispetto all'originatore. In altri termini, la valutazione del profilo di beneficio/rischio del biosimilare viene effettuata attraverso il confronto di "comparabilità" del biosimilare rispetto al proprio originatore di riferimento sulla base di studi di confronto effettuati a livello di qualità del prodotto sia in fase preclinica che clinica.

Quindi, nella maggior parte dei casi non sono richiesti studi clinici aggiuntivi a fronte delle evidenze fornite dagli esercizi di comparabilità, in quanto la dimostrazione di comparabilità non significa dimostrare che un certo farmaco biologico è necessariamente identico a se stesso (prima e dopo i cambiamenti di produzione), ma che è così simile che eventuali differenze non comportano alcun impatto sulla sua efficacia e sicurezza. E' stato inoltre evidenziato che scopo principale di un'applicazione per la registrazione di un farmaco biosimilare è dimostrare la somiglianza tra il biosimilare e l'originatore. In questa ottica, se gli studi analitici, preclinici e farmacocinetici dimostrano che il biosimilare è sufficientemente simile all'originatore, queste evidenze sono ritenute di per sé sufficienti per la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza del biosimilare.

Un altro problema che è stato sollevato dai clinici è quello relativo all'estensione delle indicazioni in assenza di studi clinici specifici adeguatamente disegnati e dimensionati per ciascuna delle indicazioni registrate per l'originatore. A questo proposito si è documentato che il processo di estrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato già da

2

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

molti anni (e quindi non creato *ad-hoc* per i biosimilari, come erroneamente ritenuto dai più) per tutti i farmaci biologici, sia nel caso vengano introdotte importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biologico. Tali processi possono infatti richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'estrapolazione per le altre indicazioni, come avvenuto ad esempio nel 2008 con la darbepoetina (estrapolazione delle indicazioni nei pazienti con anemia e affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia) o più recentemente con l'immissione in commercio del trastuzumab sottocute (estrapolazione dell'indicazioni nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico).

Un'ulteriore criticità è stata espressa relativamente alla possibilità di sostituire ad un paziente già in trattamento con l'originatore il corrispettivo biosimilare (*switch*): questo a detta di molti clinici potrebbe comportare, problemi di natura medico-legale, in assenza di una chiara dichiarazione da parte dell'Agenzia Regolatoria sulla intercambiabilità fra due specialità. Quindi, se almeno a livello teorico, non è stata messa in discussione la possibilità di utilizzare il biosimilare in un paziente *naive*, la questione è apparsa molto critica e delicata (per non dire inaccettabile) la possibilità di trattare con il biosimilare un paziente già in trattamento con l'originatore.

Questa criticità trova fondamento soprattutto nell'ambiguità delle indicazioni da parte delle Agenzie Regolatorie, che attualmente preferiscono delegare al medico la scelta e la conseguente responsabilità se passare o meno al biosimilare. Alla luce del progresso delle conoscenze scientifiche per la definizione di comparabilità e alla disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia maturati nell'ultimo decennio sull'impiego dei biosimilari in Europa, sarebbe opportuna una revisione critica dell'attuale *Position Paper* sui biosimilari, pubblicato da AIFA nel 2013³, per fare il punto sulla sostituibilità attribuendo al medico prescrittore unicamente la responsabilità della scelta del principio attivo.

Una maggior chiarezza e decisione da parte delle Agenzie Regolatorie sgombrerebbe anche il campo da una poco chiara richiesta di "consenso" da parte del paziente su cui verrebbe quindi scaricata da parte del medico la scelta, quando invece il consenso dovrebbe essere un atto di condivisione medico-paziente della scelta terapeutica più opportuna a parità di

³ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper-sui-farmaci-biosimilari-28052013>

beneficio-rischio e di minor costo. L'Agencia Regulatoria italiana dovrebbe valutare nell'ambito delle proprie competenze sulla sperimentazione clinica la promozione di studi indipendenti sulla sostituibilità.

A riguardo arriva un'interessante e stimolante novità da oltre Manica: a luglio 2015 il NICE⁴, *National Institute for Health and Care Excellence*, ha pubblicato un documento che illustra come l'autorità sanitaria inglese stia operando in maniera attiva a favore dell'introduzione dei biosimilari nei formulari ospedalieri e più precisamente, passando dalla teoria alla pratica, ha coinvolto due strutture del *National Health Service* inglese, gli *University College Hospitals* di Londra e lo *University Hospital* di Southampton.

In quest'ultimo è stato avviato, di comune accordo con i clinici, un progetto di valutazione della tollerabilità e sicurezza della pratica di switch con il biosimilare di infliximab, in un programma che prevede un monitoraggio intensivo e una raccolta dati periodica. I risultati preliminari sono attesi nei prossimi mesi.

L'esperienza in corso in Inghilterra appare interessante e stimolante per alcune sue peculiarità:

- in primo luogo, sembrerebbe proprio che l'autorità sanitaria sia disponibile a condividere la responsabilità di progetti pilota sull'introduzione dei biosimilari nei formulari ospedalieri, dando il proprio avallo e un supporto metodologico;
- in secondo luogo la prescrizione dei biosimilari e, in particolare, lo switch non è abbandonato al principio della responsabilità del prescrittore, ma diviene parte di un progetto concreto, sviluppato in comune con i clinici e condiviso in termini gestionali dai diversi attori sanitari coinvolti.

Più semplicemente dunque, il clinico convinto del biosimilare non è lasciato da solo. Volendo considerare il biosimilare di infliximab prodromico alla disponibilità dei prossimi biosimilari in oncologia, il suo successo è condizionante per il raggiungimento dell'obiettivo di liberare risorse economiche pubbliche. Un approccio proattivo come quello inglese può riuscirci, minimizzando al contempo il rischio di conflitti d'interesse che diverrà importante nel breve

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/hta329/resources/non-guidance-introducing-biosimilar-versions-of-infliximab-inflectra-and-remsima-pdf>

termine quando i biosimilari saranno oggetto di concorrenza fra le grandi multinazionali del farmaco.

Un ulteriore problema sollevato è stato quello relativo alla sicurezza e al monitoraggio delle reazioni avverse, soprattutto nel momento in cui si passa dall'originatore al biosimilare. Una chiara risposta al timore dei clinici in merito passaggio dal medicinale biologico originatore al biosimilare, ritenuto da molti rischioso per la possibilità di una ridotta risposta terapeutica e per l'aumentato rischio di effetti indesiderati, è rappresentata dalla posizione dell'Agenzia Regolatoria finlandese (*Fimea, Finnish Medicines Agency*)⁵, che ha recentemente espresso parere favorevole all'intercambiabilità dei farmaci biologici originator con i biosimilari (Allegato 2). La posizione di *Fimea* rappresenta un'importante presa di posizione, nonostante sia da intendersi come una raccomandazione per il solo sistema sanitario finlandese. *Fimea* conclude, infatti, che i biosimilari sono intercambiabili con i loro prodotti di riferimento sulla base delle seguenti osservazioni:

- gli *switch* tra prodotti biologici (inclusi quelli tra originator e biosimilari) sono molto frequenti nella pratica clinica e solitamente non comportano rischi;
- ad oggi non vi è alcuna evidenza di effetti avversi dovuti al passaggio da un prodotto di riferimento ad un biosimilare;
- i presupposti teorici di presunti effetti avversi associati allo switch sono deboli;
- il rischio di effetti avversi dei biosimilari è ritenuto essere simile al rischio associato alle modifiche nel processo di fabbricazione di un prodotto biologico.

Non deve poi essere dimenticato che ciascun medico e operatore sanitario una volta avviata una terapia di qualsiasi natura ha l'obbligo della verifica dell'efficacia, del monitoraggio della sicurezza per il paziente e della segnalazione delle sospette reazioni avverse mediante la scheda di segnalazione spontanea⁶.

Infine, a proseguimento del Progetto FARMAGOOD Biosimilari potrebbe essere interessante avviare in qualche Azienda Ospedaliera, sul modello di quanto avvenuto in Inghilterra, la proposta che alleghiamo (Allegato 3).

⁵ http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/are_biosimilars_interchangeable

⁶ http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf

Bibliografia essenziale

- Castañeda-Hernández G1, González-Ramírez R2, Kay J3, Scheinberg MA4. **Biosimilars in rheumatology: what the clinician should know.** RMD Open. 2015 May 23;1(1):e000010. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000010. eCollection 2015.

Abstract

Biosimilars are now a reality in rheumatology. Although analytical and non-clinical procedures to establish similarity have evolved significantly, clinical trials demonstrating equivalent efficacy and safety are absolutely required for all biosimilars. The design of such trials, including equivalence and non-inferiority statistical approaches, are discussed. Clinical evidence on biosimilars that have been approved recently or are presently being developed for use in rheumatology is also reviewed and contrasted with that available for biomimics (or intended copies), which are non-innovator biologics that are marketed in several countries but have not undergone review according to a regulatory pathway for biosimilars.

- Li E1, Ramanan S, Green L. **Pharmacist Substitution of Biological Products: Issues and Considerations.** J Manag Care Spec Pharm. 2015 Jul;21(7):532-9.

Abstract

Biosimilars are biological products that are highly similar to their biological reference products, notwithstanding minor differences in clinically inactive components. However, unlike generics of small-molecule drugs, biosimilars are not identical to their reference products, since each manufacturer uses unique cell lines and processes, and these lead to slight structural differences between products. Because these structural variations can lead to differences in clinical response, clinical studies demonstrating biosimilarity are required before and robust pharmacovigilance after approval. Although the FDA has not yet issued formal guidance on interchangeable biosimilars, higher standards of similarity will be required in order to achieve an interchangeable designation. In this commentary, we review the differences between generics and biosimilars, describe their respective regulatory approval pathways, discuss interchangeability and substitution, and review substitution of interchangeable biosimilars, focusing on key professional considerations for pharmacists.

- Rompas S1, Goss T2, Amanuel S3, Coutinho V4, Lai Z5, Antonini P6, Murphy MF7. **Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework.** Am Health Drug Benefits. 2015 May;8(3):129-39.

Abstract

The value proposition for biosimilars can be characterized as a concept that moves beyond the argument of cost reduction relative to the innovator biologic drug and into a framework that incorporates the diverse needs of key healthcare stakeholders during the transition from clinical development to commercialization in the marketplace. To identify factors that facilitate and inhibit the development, commercialization, and adoption of biosimilars, and to recommend modifications in program design that are likely to support the demonstration of the value of biosimilars for payers, providers, and patients. The primary data sources for this article include surveys conducted by Boston Healthcare Associates with payers and clinicians in the United States and the European Union 5 markets and blinded international protocol feasibility assessments completed by Worldwide Clinical Trials. Survey methodology used either convenience or purposeful sampling as appropriate, with participants extracted from diverse audiences, representative of those who generate or evaluate clinical data shaping the economic exchange and preferential status influencing physician adoption and patient access to biosimilars. Patient characteristics and psychosocial issues influencing patients' perception of small-molecule generics were extracted from the available literature to inform exploratory hypotheses, given the relative absence of such information for biosimilars. This article reviews the current evidence and summarizes results of surveys conducted with payers, providers, and drug investigation sites in the United States. Based on a review of published literature, as well as these survey results, conflicting and convergent demands exist for gathering data related to biosimilars. The motivations and data needs for these new agents are diverse, requiring adjudication of regulatory, economic, and clinical incentives beginning at program inception and extending through commercialization of the final biosimilar agent. The development and commercialization of biosimilars represent an international activity that can encounter unanticipated challenges, as well as opportunities to achieve clinical and commercial success. Evolving regulatory guidance mapped in relation to payer, physician, and patient sentiments may inform the biosimilar development program designs, implementation, and positioning of the new drug.

- Lie G1, Sciascia S2, Cuadrado MJ3. **Biosimilar vs biological agents in rheumatology: When are biosimilar agents similar enough?** Int Immunopharmacol. 2015 Aug;27(2):220-3. doi: 10.1016/j.intimp.2015.04.022. Epub 2015 Apr 20.

Abstract

With the introduction of biological agents, over the last two decades treatment prospects in many medical fields including Rheumatology have experienced an exciting revolution. The advent of biological therapy for specifically rheumatic diseases has provided more effective control of both the underlying disease, and sustained amelioration of disease activity, compared to the pre-biological era when only anti-inflammatory and immunosuppressant drugs were available. Although the importance of potential improved clinical outcome cannot be overstated, these efficacious treatments for rheumatic diseases are not without a high cost. Biological agents are expensive and rheumatological diseases are common. The patent and regulatory data protection periods for the first and second waves of biological agents based on recombinant proteins have begun to expire, leaving open the potential for development and regulatory approval of one or more "generic" versions of these biological therapies, termed "biosimilars" or "BSs" in Europe (the term we shall use from henceforth), "subsequent entry biologics" in Canada, or "follow-on-biologics" in US. We aimed to review the critical topics of efficacy, safety and regulatory approach of upcoming biosimilars.

- **"Biosimilars": towards fewer obstacles to their use.** *Prescrire Int.* 2015 Mar;24(158):80-1, 83.

Abstract

"Biosimilar" drug regulatory status, created in 2004 for copies of "biological" drugs, is far more onerous than "generic" drug status. The possibility of substituting a cheaper copy for an originator drug once its market monopoly has expired has major implications for the efficient management of healthcare expenditure. The context surrounding the creation of the concept of "biosimilarity" was one of originator pharmaceutical companies trying to defend their turf by preventing copies of biotechnology-derived drugs from acquiring the status of generics. While generic drugs are authorised on the basis of an abridged application, companies that wish to market a copy of a biotechnology-derived drug must provide the results of specific preclinical tests and clinical trials. The reasons put forward are, in particular, technical difficulties in establishing the similarity of complex biological substances. In May 2013, the European Medicines Agency (EMA) released for public consultation a draft revision of its guidelines on the evaluations required to obtain marketing authorisation for copies of "biological" drugs. This EMA proposal would relax a number of requirements that are of little value to patients and delay the market introduction of these copies. In late 2014 and early 2015, the EMA adopted the final version of these guidelines. The response of the Medicines in Europe Forum and the International Society of Drug Bulletins (ISDB) to this consultation provided an opportunity to review the current situation regarding "biosimilars", ten years after this regulatory status was created. These two international networks supported the EMA's pragmatic proposals to no longer require that clinical trials be routinely conducted before "biosimilar" drugs can be authorised. This response also provided an opportunity to stress that unless a difference in efficacy or adverse effects is demonstrated, assigning a different international nonproprietary name (INN) from that of the originator drug would lead to a profusion of names for the same drug and cause unnecessary confusion for healthcare professionals and patients.

- **de Mora F. Biosimilar: what it is not.** *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Nov;80(5):949-56. doi: 10.1111/bcp.12656. Epub 2015 Jun 4.

Abstract

A biosimilar is a high quality biological medicine shown to be in essence the same as an original product. The European Medicines Agency (EMA) paved the way in the regulatory arena by creating a safeguarding framework for the development of biosimilars. Biosimilar is thus a regulatory term that alludes to the evidence-based studies required to demonstrate such very high similarity. They are therefore not innovative products but the pathway laid down by the EMA for their approval represented a new paradigm. This has brought some confusion and has cast doubts among healthcare professionals about the scientific evidence behind their authorization. Many papers have been published to clarify the concept, and to reassure those professionals, but misconceptions frequently still arise. Unfortunately, this prevents biosimilars from deploying their full therapeutic added value. This paper is intended to approach those misconceptions from a new angle, by explaining what a biosimilar is not...and why. A biosimilar is neither a generic, nor an original product. It is not a biobetter or a 'stand-alone'. Therefore, it should not be managed as such therapeutically, commercially or from a healthcare policy viewpoint. The EMA's criteria were acknowledged by other agencies, but a significant regulatory gap with a vast majority of regulatory bodies still remains. This leaves room for the so-called non-original biologics (NOB), i.e. non-biosimilar biologics, to be launched in many regions. Raising awareness of what a biosimilar is and what it is not, will generate trust in biosimilars among healthcare professionals and will ultimately benefit patients.

- **Swartenbroekx N1, Farfan-Portet, Espín J, Gerkens S. Incentives for market penetration of biosimilars in Belgium and in five European countries.** *J Pharm Belg.* 2014 Dec;(4):36-46.

Abstract

Biosimilars are products similar to a biological already authorized and no longer protected by a patent. As the biological product, they contain a biological substance produced by or derived from a living organism. Alike with generics, biosimilars are potential tool to ensure savings for health systems. The current lack of market penetration of biosimilars

may be seen by national authorities as a lost opportunity in terms of cost- containment. The objective of this paper is therefore to analyze the current situation in Belgium and to identify potential measures to stimulate biosimilar uptake in Belgium through an analysis of the experience in five European countries: France, Germany, The Netherlands, Spain and Sweden. This international comparison was performed using a two steps analysis: a structured review of the literature followed by a validation from experts in each country. Potential incentives and constraints were identified, i.e., prescription quotas/target, clinical guidelines, primary substitution, reference price system, fixed payment and public tendering. However, the literature reviewed provided little evaluation of the effectiveness of these policies in terms of biosimilar uptake or potential savings. The impact of these policies on biosimilar related savings is currently based on expectation and assumptions. Such kind of studies is therefore essential in the future.

- Feagan BG1, Choquette D2, Ghosh S3, Gladman DD4, Ho V5, Meibohm B6, Zou G7, Xu Z8, Shankar G8, Sealey DC9, Russell AS10. **The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars.** *Biologicals.* 2014 Jul;42(4):177-83. doi: 10.1016/j.biologicals.2014.05.005. Epub 2014 Jun 21.

Abstract

A biosimilar is intended to be highly similar to a reference biologic such that any differences in quality attributes (i.e., molecular characteristics) do not affect safety or efficacy. Achieving this benchmark for biologics, especially large glycoproteins such as monoclonal antibodies, is challenging given their complex structure and manufacturing. Regulatory guidance on biosimilars issued by the U.S. Food and Drug Administration, Health Canada and European Medicines Agency indicates that, in addition to a demonstration of a high degree of similarity in quality attributes, a reduced number of nonclinical and clinical comparative studies can be sufficient for approval. Following a tiered approach, clinical studies are required to address concerns about possible clinically significant differences that remain after laboratory and nonclinical evaluations. Consequently, a critical question arises: can clinical studies that satisfy concerns regarding safety and efficacy in one condition support "indication extrapolation" to other conditions? This question will be addressed by reviewing the case of a biosimilar to infliximab that was approved recently in South Korea, Europe, and Canada for multiple indications through extrapolation. The principles discussed should also apply to biosimilars of other monoclonal antibodies that are approved to treat multiple distinct conditions.

- Ramanan S1, Grampp G. **Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing.** *BioDrugs.* 2014 Aug;28(4):363-72. doi: 10.1007/s40259-014-0088-z.

Abstract

Biological medicines (biologics) are produced in living cells and purified in complex, multi-step processes. Compared with chemically synthesized small-molecule drugs, biologics are more sensitive to changes in manufacturing conditions. Process and product consistency should be founded on rigorous design and control of manufacturing processes, but consistency is ultimately ensured through robust quality systems. Even a minor change in any component of a quality system could lead to product drift, evolution, and divergence, which may impact the quality, safety, efficacy, and/or interchangeability of biologics. Unintended or unexplained deviations in manufacturing processes can lead to excursions in product attributes (i.e., drift). Well-managed quality systems can help detect and mitigate drift. Occasionally, quality attributes could shift outside of established acceptable ranges as the result of a known manufacturing change (defined here as evolution). Such changes should be studied extensively for effects on product safety and efficacy. With the advent of biosimilars, similar biologics will be produced by multiple manufacturers with different quality systems. Different patterns of product drift and evolution could contribute, over time, to clinically meaningful differences among biologics, including among originator products across regions and among originator products and biosimilar products, a process defined here as divergence. Manufacturers and policymakers can minimize the potential impact of divergence by establishing robust pharmacovigilance systems; requiring distinguishable names for all biologics, including both originator products and biosimilars; adhering to high standards for designations of interchangeability; and ensuring that patient medical records accurately reflect the specific biologic dispensed, especially if the biologic could be sourced from multiple manufacturers.

- Weise M1, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. **Biosimilars: what clinicians should know.** *Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5111-7. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744. Epub 2012 Oct 23.

Abstract

Biosimilar medicinal products (biosimilars) have become a reality in the European Union and will soon be available in the United States. Despite an established legal pathway for biosimilars in the European Union since 2005 and increasing and detailed regulatory guidance on data requirements for their development and licensing, many clinicians, particularly oncologists, are reluctant to consider biosimilars as a treatment option for their patients. Major concerns voiced about biosimilars relate to their pharmaceutical quality, safety (especially immunogenicity), efficacy (particularly in extrapolated indications), and interchangeability with the originator product. In this article, the members and experts of

the Working Party on Similar Biologic Medicinal Products of the European Medicines Agency (EMA) address these issues. A clear understanding of the scientific principles of the biosimilar concept and access to unbiased information on licensed biosimilars are important for physicians to make informed and appropriate treatment choices for their patients. This will become even more important with the advent of biosimilar monoclonal antibodies. The issues also highlight the need for improved communication between physicians, learned societies, and regulators.

- Ebbers HC1, Muenzberg M, Schellekens H. **The safety of switching between therapeutic proteins.** Expert Opin Biol Ther. 2012 Nov;12(11):1473-85. doi: 10.1517/14712598.2012.711308. Epub 2012 Jul 31.

Abstract

The approval of several biosimilars in the past years has prompted discussion on potential safety risks associated with switching to and from these products. It has been suggested that switching may lead to safety concerns. However, data is limited on the clinical effects of switching. In this review we provide an overview of data related to switching between human recombinant growth hormones, erythropoietins and granulocyte colony stimulating agents. We reviewed data from clinical trials, pharmacovigilance databases and an overview of the literature on the frequency of switching between these products. The review covers both switching between innovator products within the same product class and switching to and from biosimilars. Data on the frequency of switching in clinical practice is scarce, but it seems most frequent for erythropoietins. We have found no evidence from clinical trial data or post marketing surveillance data that switching to and from different biopharmaceuticals leads to safety concerns.

- European Medicines Agency (EMA). Biosimilar Medicines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp
- Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper>
- Food and Drug Administration (FDA). Biosimilars. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>
- Biosimilari. Medici e pazienti poco informati. Differenze regionali mettono a rischio il diritto alle cure e l'autonomia prescrittiva. L'indagine e il convegno di Quotidiano Sanità. http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=32256&log=1

Allegato 1 – Questionario Biosimilari

Età: |__|__|

Anno di laurea: |__|__|__|__|

Sesso: M; F

Specialista in: Nefrologia Reumatologia Gastroenterologia Pediatria altro (specificare)

Svolge la sua attività presso: ospedale pubblico privato convenzionato altro (specificare)

1. Prescrive farmaci biologici e/o biosimilari nella sua pratica clinica?

sì, abitualmente

sì, ma raramente

mai

2. Definirebbe le sue conoscenze sui farmaci biosimilari:

complete

solo conoscenze di base

ne ho sentito solo parlare

nessuna conoscenza

3. Come ha acquisito le sue conoscenze sui farmaci biosimilari?

seminari e conferenze

studio personale della letteratura scientifica

informatore scientifico

colleghi

altre fonti, specificare _____

4. A chi prescrive preferenzialmente i farmaci biologici?

nessuno, prescrivo solo farmaci originatori

solo a pazienti “naive” (che iniziano per la prima volta ad essere trattati con un farmaco biologico/biosimilare)

sia a pazienti “naive” sia a pazienti già in trattamento con il farmaco di riferimento

5. Per Lei è importante decidere insieme al paziente se prescrivere il farmaco biosimilare o il farmaco di riferimento?

essenziale

abbastanza importante

poco importante

non importante

6. Qual è il suo giudizio sui biosimilari?

li ritengo paragonabili dal punto di vista clinico agli originatori

gli studi di confronto con i farmaci di riferimento sono inadeguati per stabilire efficacia e sicurezza

hanno un maggior rischio di immunogenicità

ritengo siano intercambiabili dal punto di vista clinico

vengono approvati con criteri sufficientemente validi per ritenerli efficaci e sicuri

7. Qual è il suo giudizio sulla possibilità di estrapolazione delle indicazioni del biosimilare ad altre condizioni cliniche per cui l’originatore è utilizzabile nella pratica clinica in assenza di studi specifici?

pienamente d’accordo

poco d’accordo

non sono d’accordo

lo ritengo un rischio per il paziente

non saprei esprimere un giudizio in merito

8. Qual è il suo giudizio sulla intercambiabilità e/o sostituibilità tra biosimilare e originatore?

pienamente d’accordo

poco d’accordo

non sono d'accordo

lo ritengo un rischio per il paziente

non saprei esprimere un giudizio in merito

9. Quali sono le sue maggiori perplessità sull'uso dei biosimilari nella pratica clinica?

sono qualitativamente inferiori all'originatore

sono meno efficaci e sicuri dell'originatore

hanno un rischio maggiore di immunogenicità

non ci sono sufficienti studi a supporto del loro impiego nella pratica clinica

non saprei esprimere un giudizio in merito

10. Quali ritiene possano essere i punti di forza dell'uso dei biosimilari nella pratica clinica?

sono qualitativamente simili all'originatore

hanno un profilo di efficacia e sicurezza clinicamente equivalente all'originatore

rappresentano un'opportunità di risparmio senza differenze clinicamente significative con l'originatore

la legislazione Europea mi garantisce la similarità con l'originatore in termini di qualità, efficacia e sicurezza

non saprei esprimere un giudizio in merito

Note/Commenti: _____

Allegato 2

DOCUMENTO FIMEA (FINNISH MEDICINES AGENCY)



Interchangeability of Biosimilars Position of Finnish Medicines Agency Fimea Interchangeability

May 22, 2015

This document defines the current position of Fimea towards interchangeability of biosimilars and their reference products approved in the European Union (EU). It is a recommendation to the healthcare system in Finland.

In this document, interchangeability means the medical practice of changing one medicine for another that is expected to achieve the same clinical effect in a given clinical setting and in any patient on the initiative, or with the agreement of the prescriber. This document does not deal with substitution at the pharmacy level.

A switch is a decision by the treating physician to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent.

Background

The manufacturing process of a biological medicinal product will be changed several times during its life cycle. The change will create a new version of the active substance. Therefore, the manufacturer must always compare the new and old versions and demonstrate to the regulatory authorities that the efficacy and safety of the product have not changed. This is, in most cases, achieved by demonstrating comparability using physico-chemical and structural analyses, sometimes supplemented by in vitro functional assays. The manufacturers and regulators have more than 20 years experience in assessing the comparability of different versions of a given biological medicinal product.

Biosimilars are copies of the reference product (innovator product). According to the current regulatory definition, biosimilars contain a new version of the active substance of its reference product. Thus, the development of a biosimilar is based on the demonstration of comparability of the biosimilar and the reference product. This comparison applies the same principles as the demonstration of the comparability of the old and new versions of the reference product except that the testing is much more extensive, including clinical data.

Twenty one biosimilars were granted marketing authorization in EU by the end of 2014. The first biosimilar in EU was authorized in 2006. Since then, there has been a wide use of biosimilars and the safety profiles of biosimilars have been the same as those of their reference products.

Interchangeability of the biosimilar and its reference product is of utmost importance for the health care system since most of the costs of the biological products are due to chronic treatment.

Interchangeability: potential problems

It has been claimed that the switch from the reference product to the corresponding biosimilar may have an impact on the efficacy and safety. The purpose of this document is to assess these potential

risks. The starting point is that the biosimilar meets the current regulatory requirements, including a comparable pharmacokinetic profile as well as comparable safety and efficacy in at least one therapeutic indication.

In theory, changes in safety and efficacy might be associated with a switch from reference product to biosimilar if either of the products has a higher inter-individual variation in pharmacokinetics. Such a difference has not been observed with current biosimilars.

Thus, the remaining potential problem is immunogenicity. A biological product is immunogenic if the immune system of an individual will recognize it as a foreign substance. For body's own substances, there is an immunological tolerance. It is not always possible to avoid immunogenicity of biological medicinal products. A biosimilar is allowed to be as immunogenic or less immunogenic but not more immunogenic than the reference product.

Biosimilars, interchangeability and immunogenicity

Immunogenicity caused by a switch between a biosimilar and its reference product may, in principle, may be caused by two mechanisms. First, the immune system may react to a structural difference between the products. Such a reaction is highly unlikely with licensed biosimilars, since the products have been shown to have comparable structure and immunogenicity in pre-licensing clinical trials. Increased immunogenicity has, in rare cases, been associated with manufacturing changes of a given biological product. In these cases, no immunogenicity studies were performed before transition from the old to the new version.

The other possibility is that the reference product is immunogenic and the immunoglobulin class or specificity will change upon the switch to a biosimilar. In both cases, the activation of T lymphocytes is required. Activation of T-lymphocytes would require recognition of new linear peptide epitopes in the biosimilar. This is unlikely since the active substance of the biosimilar has the same amino acid sequence and a similar post-translational profile as compared to its reference product.

T- and B-lymphocytes may, in rare cases, become activated in an abnormal way by impurities of a biological product. This problem is well known and inferior quality is not allowed to biosimilars.

Risk associated with the switch between non-similar biological products

Examples of switches between two non-similar but related biological products may help to evaluate the risk of switching between two highly similar biological products. According to the literature, switches between insulins and TNF- α -inhibitors are not problematic. Patients with haemophilia A are at risk of immunogenicity (inhibitor development) against the Factor VIII products because they lack the immunological tolerance to the intact FVIII. Even in this high risk situation, a switch between structurally different coagulation factors does not markedly increase immunogenicity. Similar experiences have been obtained with switches from products administered intravenously to related products administered subcutaneously – also a potentially risky situation. These examples suggest that the risk of switching two biological products that have been shown to be highly similar is not associated with significant risks.

Risks associated with a switch between the biosimilar and the reference product

Development programs of several biosimilars have included studies in which the reference product has been switched to the biosimilar and, occasionally, back to the reference product. Switches of somatotropins, epoetin alfas, and glargin insulins have not indicated a risk for adverse effects. Preliminary results of infliximab do not raise concerns either. This view is supported by the fact that switches between reference products and biosimilars have been commonly associated with hospital

tendering processes in some EU Member States. Yet, there is no safety signal associated with such switches in the European EudraVigilance data base for serious adverse effects.

Practical aspects associated with a switch

The patient needs to be informed as of any other change in the medication. Some biosimilars can be administered at home by the patient or a relative by using special administration devices. Training may be needed in such cases. The traceability of biosimilars has been good in adverse effect reports. Nevertheless, the switch should be documented, including the brand name and the batch number, as with any biological product.

Conclusions

The following conclusions can be made on the basis of the above considerations:

- Switches between biological products are common and usually not problematic, e.g. in the context of hospital tendering processes.
- For time being, there is no evidence for adverse effects due to the switch from a reference product to a biosimilar
- The theoretical basis of such adverse effects is weak.
- Risk of adverse effects can be expected to be similar to the risk associated with changes in the manufacturing process of any biological product.
- Automatic substitution at the pharmacy level is not within the scope of this recommendation

Therefore, the current position of Fimea is that biosimilars are interchangeable with their reference products under the supervision of a health care person.

Allegato 3

RECENTI DOCUMENTI NICE SU INFLIXIMAB.

A giugno, il NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*, ha pubblicato una valutazione preliminare sull'impiego di mAb nell'artrite reumatoide non precedentemente trattata o dopo fallimento della terapia con DMARD (NICE, 2015b). La "novità" consiste nell'inserimento nell'elenco dei farmaci raccomandati dei biosimilari di infliximab, accompagnata dall'invito a iniziare il trattamento con il farmaco meno costoso, considerando anche i costi di somministrazione. Secondo quanto affermato da un portavoce del NICE, l'inserimento dei biosimilari è una diretta conseguenza della loro piena comparabilità con l'originatore.

Il documento tuttavia prende atto che nella pratica clinica:

- a) l'impiego dei biosimilari sia di fatto circoscritto ai pazienti naïve, mentre i pazienti già in terapia e responsivi generalmente continuano il farmaco originatore;
- b) pochi pazienti iniziano un trattamento infusionale, perché gravato da costi di somministrazione e perché si preferisce la via sottocutanea offerta da altri TNF inibitori.

Inoltre il 10% di riduzione del prezzo di listino offerta dai biosimilari è modesto e non ha un impatto significativo sull'ICER.

In attesa che, conclusa la fase di consultazione, il NICE emani ufficialmente questo documento a Ottobre 2015, e precisato che i produttori di biosimilari offrono sconti commerciali ben maggiori del 10%, – si parla del 69% in Norvegia, (Palmer, 2015)– questa "novità" non sembrerebbe portare nulla di realmente differente rispetto alle posizioni da tempo stabilite in tema di uso dei biosimilari nella pratica clinica.

Invece la pubblicazione a luglio 2015 di un altro documento (NICE, 2015a) illustra come l'autorità sanitaria inglese stia operando a favore dell'introduzione dei biosimilari di infliximab. La sua lettura offre spunti di grande interesse per la prosecuzione dell'esperienza in corso in Regione Lombardia.

Lo schema generale del progetto è rappresentato nella figura 1 e può essere tradotto in questi passaggi:

1. educazione e condivisione delle informazioni;
2. identificazione di strutture pilota e dei possibili investimenti delle risorse rese disponibili dall'introduzione dei biosimilari;
3. avvio di progetti pilota nelle strutture dove sia stato raggiunto un consenso sull'introduzione dei biosimilari nei formulari ospedalieri;
4. raccolta di dati per la valutazione dei risultati raggiunti a opera di un audit esterno;
5. comunicazione e condivisione dei risultati;
6. creazione di un progetto consolidato (*business case*).

Passando dalla teoria alla pratica, il NICE ha coinvolto due strutture del *National Health Service* inglese, gli *University College Hospitals* di Londra e lo *University Hospital* di Southampton, sull'introduzione dei biosimilari di infliximab nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e da malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD: *Inflammatory Bowel Diseases*).

1. University College Hospitals di Londra

A Londra, l'analisi di fattibilità è stata condotta da un gruppo multidisciplinare di progetto, coordinato dal farmacista ospedaliero. Dal confronto con i clinici è emerso come non tutti fossero a conoscenza delle variazioni produttive occorse nel tempo per Remicade® e che non fosse stata pienamente compresa la comparabilità fra biosimilari e originatore. La discussione ha permesso di chiarire molte questioni sull'impiego dei biosimilari nei pazienti naïve, mentre i gastroenterologi sono rimasti perplessi sul passaggio (*switch*) dall'originatore ai biosimilari di infliximab sulla base della estrapolazione delle indicazioni dalla AR all'IBD e sul rischio di recidiva in pazienti per i quali è difficile ottenere una remissione della malattia. Su queste premesse è stato avviato un progetto per l'impiego dei biosimilari nei pazienti naïve e i risultati saranno valutati entro il 2015.

2. University Hospital di Southampton

A Southampton, al termine del processo di educazione sui biosimilari e di analisi di fattibilità, è stato invece avviato di comune accordo con i gastroenterologi un progetto di valutazione della tollerabilità e sicurezza dello *switch*. Il programma, che prevede un monitoraggio intensivo eseguito dal personale infermieristico al momento dell'infusione di infliximab, è stato discusso, rivisto e concordato con un comitato in rappresentanza dei 150 pazienti in terapia con Remicade® per IBD. Ogni paziente è stato avvisato del passaggio al trattamento con un biosimilare di infliximab tramite una lettera informativa, in cui si offriva la possibilità di un confronto con i medici, e il personale infermieristico ha verificato che la comunicazione fosse stata pienamente compresa. È stato quindi chiesto a ogni paziente di completare un questionario al momento delle ultime due somministrazioni di Remicade® precedenti lo *switch*. Le concentrazioni plasmatiche di infliximab e di autoanticorpi sono state misurate prima e dopo lo *switch*.

Il programma è iniziato ad aprile 2015 e dopo appena due mesi tutti i 150 pazienti erano già passati al trattamento con biosimilari. I dati raccolti sono rivisti periodicamente nell'ambito di questo programma di monitoraggio del rischio e risultati preliminari sono attesi nei prossimi mesi.

Alcuni commenti.

L'esperienza in corso in Inghilterra appare interessante e stimolante per alcune sue peculiarità.

- In primo luogo, sembrerebbe proprio che l'autorità sanitaria sia (finalmente) disponibile a condividere la responsabilità di progetti pilota sull'introduzione dei

biosimilari nei formulari ospedalieri, dando il proprio avallo e un supporto metodologico.

- La prescrizione dei biosimilari e, in particolare, lo *switch* non è abbandonato al principio della responsabilità del prescrittore, ma diviene parte di un progetto concreto, sviluppato in comune con i clinici e condiviso in termini gestionali dai diversi attori sanitari coinvolti. In parole semplici, il clinico convinto sui biosimilari non è lasciato solo.
- Inoltre, la compartecipazione con chi si dichiara consapevolmente pronto a impiegare i biosimilari sostituisce l'imposizione burocratica a tutti per decreto. Anzi la progettualità dipende dalla fattibilità locale, – naïve a Londra e *switch* a Southampton, – per garantire la più elevata probabilità di successo sia del progetto pilota in sé che della sua successiva diffusione.
- Volendo considerare il biosimilare d'infliximab prodromico alla disponibilità dei prossimi biosimilari in oncologia, il suo successo è condizionante per il raggiungimento dell'obiettivo di liberare risorse economiche pubbliche nel prossimo quinquennio. Un approccio proattivo come quello inglese può riuscirci.

Per chi volesse leggere il documento completo lo può scaricare collegandosi ai seguenti link:

<https://www.nice.org.uk/guidance/hta329>

<http://www.nice.org.uk/guidance/hta329/resources/non-guidance-introducing-biosimilar-versions-of-infliximab-inflectra-and-remsima-pdf>

A cura di:

Gianluigi Casadei, Alessandro Nobili; Luca Pasina.

Progetto FARMAGOOD

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

1

Introduzione dei biosimilari nella pratica clinica e gestione dei necessari cambiamenti



Project Team Locale

Comunicazione

Responsabile clinico senior,
con la qualifica e l'esperienza necessaria per guidare il progetto e rispondere ai quesiti clinici

Farmacista senior,
in grado di fornire un supporto specialistico sui biosimilari

Responsabile gestionale,
dedicato alla gestione finanziaria del progetto e alla valutazione dei risparmi di risorse

Altri membri identificati a livello locale,
fra cui infermieri, OSS e chiunque possa contribuire positivamente al successo del progetto

Profilo del biosimilare
Fasi, tempistica e monitoraggio
Informazioni per i pazienti
Lettere e messaggistica per prescrittori, specialisti e MMG

2

Valutazione dei risultati in corso e al termine del progetto



Parametri e strumenti di misura

Questionari per il paziente
Protocolli di audit (appropriatezza d'impiego, efficacia, sicurezza e tollerabilità, QoL)

3

Comunicazione e condivisione dei risultati



Rapporto pubblico

4

Definizione e adozione di un progetto consolidato

Figure 1

Riferimenti bibliografici

- NICE. (2015a). Introducing biosimilar versions of infliximab: Inflectra and Remsima. NICE technology appraisal support [HTTA329]. Retrieved 31/08/2015, 2015, from <https://www.nice.org.uk/guidance/htta329>.
- NICE. (2015b). Appraisal consultation document – Rheumatoid arthritis: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept., 1-81.
- Palmer, E. (2015). Deep discounts allow Remicade biosimilar to grab 50% of Norway’s market. Retrieved 31/08/2015, 2015, from <http://www.fiercepharma.com/story/deep-discounts-allow-remicade-biosimilar-grab-50-norways-market/2015-04-22>.

GRUPPO DI LAVORO BIOSIMILARI

IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Marta Baviera, Alessandro Curto, Carlotta Franchi, Livio Garattini, Irene
Marzona, Alessandro Nobili, Luca Pasina, Maria Carla Roncaglioni

Tutti gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.