

FARMACI BIOSIMILARI NELLE MALATTIE REUMATICHE ANMAR – Associazione Nazionale Malati Reumatici POSITION PAPER

A partire dal 2013, ANMAR ha affrontato l'argomento "biosimilari" in collaborazione con altre Associazioni di pazienti predisponendo **"FARMACI BIOLOGICI E BIO-SIMILARI: RISCHIO, VINCOLO OD OPPORTUNITÀ?"** – posizione del 1/7/2013, riportata insieme a quella di altre 5 associazioni, nel Rapporto Nazionale sui Farmaci Biologici e Biosimilari – L'acquisto e l'accesso nelle Regioni del settembre 2013 e presentato a Roma il 15/10/2013.

Successivamente, in continuo confronto con le Società Scientifiche di riferimento (SIR – Società Italiana di Reumatologia e CReI – Collegio dei Reumatologi Italiani), ha sottoscritto il documento **"BIOSIMILARI SOLO SU PRESCRIZIONE MEDICA E IN ACCORDO CON I PAZIENTI - Nota congiunta dell'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR Onlus) e della Società Italiana di Reumatologia (SIR)"**, presentato in occasione del Congresso EULAR di Roma e successivamente sottoscrivendo e sostenendo il **"DOCUMENTO CONGIUNTO SU NORMA BIOLOGICI BIOSIMILARI CONTENUTA NELL'ART. 1 COMMA 407 DELLA LEGGE N. 232/2016"** presentato da SIR, ed altre sei Società Scientifiche nazionali il 28 Luglio 2017.

L'approvazione da parte di EMA ed AIFA di più biosimilari per le malattie reumatiche – talora per lo stesso originatore - nonché la loro entrata sul mercato italiano oltre che di diversi altri Paesi Europei, le normative entrate in vigore in Italia ed i diversi Position Papers redatti da AIFA indicano la necessità di esplicitare – anche alla luce dei nuovi studi e dati riguardanti l'uso di biosimilari, come pure dei feedback ricevuti dalle 18 Associazioni Regionali di pazienti aderenti ad ANMAR – una posizione congiunta che esprima aperture, dubbi e difficoltà incontrate dai pazienti nell'adozione più o meno condivisa dei farmaci biosimilari.

ANMAR ritiene auspicabile che terapie sicure ed efficaci siano disponibili per tutte le persone con malattie reumatiche sul territorio nazionale: tutte le persone affette da malattie reumatiche, per le quali un trattamento con farmaci biotecnologici significhi un supplementare beneficio per la salute che migliora la loro qualità di vita, devono avere possibilità di avere accesso a questi farmaci.

Siamo consapevoli del fatto che le terapie biologiche comportano un costo significativo per il sistema sanitario, ma un'assistenza sanitaria di qualità ottimale è enormemente importante per ogni singolo paziente (es. meno giorni di malattia, meno ospedalizzazione, meno disabilità), previene il prepensionamento e produce così un risparmio sui costi complessivi socio-assistenziali del Paese.

La posizione di ANMAR in tema di biosimilare che sarà sintetizzata a conclusione del presente documento in 17 punti, si basa essenzialmente sui seguenti presupposti:

- EMA e WHO (World Health Organisation) definiscono "biosimilare" un farmaco bio-tecnologico copia simile di un farmaco analogo già autorizzato.
In un_biosimilare studi pre-clinici e clinici dimostrano la somiglianza con il prodotto originale (spesso definito come un prodotto di riferimento o originale biologico) per quanto concerne qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia. La somiglianza può essere associata a differenze molto piccole tra farmaci biosimilari e prodotto originale, che non abbiano comunque alcuna rilevanza clinica.
- la produzione di farmaci biologici (originali e biosimilari) richiede cellule o organismi viventi. In questi farmaci sono rilevanti per la modalità di azione non solo la composizione, ma anche la conformazione tridimensionale della struttura e l'assemblaggio di diverse molecole. Inoltre, dopo l'assemblaggio dalla cellula vivente, la molecola è soggetta a modificazioni chimiche, dette "post-traduzionali", che possono significati-

vamente alterare le proprietà del biologico e differiscono a seconda del tipo di cellula/organismo che costituisce le molecole. L'immunogenicità, cioè la capacità di una sostanza di innescare una risposta immunitaria nel corpo umano, è tipica di tutti i farmaci biologici.

Chi sviluppa i biosimilari solitamente non ha accesso ai dati di sviluppo dei produttori originali: pertanto deve "reinventare" il processo di fabbricazione. Ciò potrebbe comportare il ricorso ad altri tipi di cellule o organismi, ovvero l'utilizzo di processi di separazione e purificazione diversi.

I Biosimilari, pertanto, non possono essere identici al prodotto originale e, anche se si è dimostrato che la modalità d'azione è la stessa, questo non significa che l'efficacia ed il profilo di sicurezza del biosimilare corrispondano a quello del prodotto originatore.

- Per i biologici (inclusi i biosimilari) nell'Unione europea (UE) sono obbligatorie apposite autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC), regolate centralmente dall'EMA. I produttori devono dimostrare in studi comparativi diretti che il loro biosimilare è equivalente al prodotto originale in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Ciò richiede numerosi test comparativi e studi.

I regolamenti di EMA affermano che nelle decisioni è necessario considerare gli studi non adeguati e insufficienti e che questo deve essere deciso caso per caso, per ogni prodotto biotecnologico.

L'approvazione di ogni biosimilare deve dare una valida giustificazione del ricorso all'estrapolazione, invece di svolgere uno studio comparativo in ogni indicazione richiesta.

- Per estrapolazione si intende che i risultati degli studi clinici in un'indicazione possano essere trasferiti ad un'altra indicazione senza eseguire ulteriori studi clinici in quest'ultima.

I Biosimilari possono differire leggermente rispetto al prodotto originale e ci sono preoccupazioni teoriche che queste differenze possano incidere sull'efficacia o sicurezza in certe indicazioni, non prevedibili in base al principio di estrapolazione.

Finora, esiste un'esperienza limitata con i biosimilari nelle indicazioni estrapolate e per ANMAR appare particolarmente critica tale pratica quando un dato biosimilare sia stato testato clinicamente solo in una indicazione non-reumatica (ad es. malattie infiammatorie intestinali); di conseguenza ANMAR è prudente sull'uso dei biosimilari in indicazioni estrapolate, visto che l'eziologia delle malattie reumatiche è complessa e spesso non pienamente conosciuta e, poiché EMA ha sviluppato specifici criteri informativi al fine di rispondere alle preoccupazioni sull'estrapolazione in altri settori, invita AIFA (ed EMA) a promuovere e richiedere ulteriori studi.

Numerosi studi ed un gruppo di lavoro internazionale di 25 membri (tra cui rappresentanti dei pazienti) sono arrivati alla conclusione che l'estrapolazione sia una procedura accettabile purchè non sia gravata da costi in termini di sicurezza del paziente e di efficacia (in base all'efficacia e alla sicurezza dei biosimilari).

- I biosimilari devono avere un nome chiaramente distinguibile dal prodotto originale e dai biosimilari concorrenti, affinché sia chiaro a pazienti, medici, farmacisti e caregivers qual'è il medicinale che il paziente sta ricevendo. Fino ad ora, i produttori dei biosimilari hanno avuto la possibilità di rivolgersi al WHO per ottenere un nuovo International Nonproprietary Name (INN), cioè il nome della sostanza attiva, o utilizzare il nome del principio attivo del prodotto originale, ma se si adottasse uno stesso nome per i singoli farmaci, potrebbe essere impossibile distinguere tra i biosimilari e prodotti originatori.

Poiché il nome univoco della sostanza attiva è di particolare importanza anche nel caso di effetti collaterali indesiderati per identificare chiaramente il prodotto che li ha causati, anche per i biosimilari è necessario che essi siano inequivocabilmente identificabili e rintracciabili: Il nome assegnato deve essere chiaro e ben distinguibile, affinché il prescrittore medico/reumatologo possa comunicare chiaramente al farmacista quale prodotto ha prescritto. Solo così può essere evitata confusione.

- L'inclusione dei biosimilari in registri di monitoraggio rende possibile risalire direttamente agli effetti collaterali indesiderati, ma agevola anche una chiara distinzione per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia tra i vari biosimilari. Tali registri non sono ancora disponibili per tutte le diagnosi né in tutte le Regioni.

Dopo l'immissione in commercio deve essere obbligatorio per tutti i biosimilari (così come è stato per gli originatori) uno stretto monitoraggio, che comprenda in particolare il nome del principio attivo, il nome del prodotto e il numero di batch e riguardi tutte le indicazioni, al fine di rilevare effetti collaterali indesiderati in una fase precoce. Il monitoraggio dovrà essere particolarmente attento per le indicazioni per il quale il biosimilare è stato approvato per estrapolazione

- I biosimilari hanno problemi specifici di processo produttivo e pertanto non possono essere direttamente confrontati ai generici per quanto riguarda produzione, test, intercambiabilità ed ancor più, dunque, prezzo

rispetto all'originale. Tuttavia in Italia, come nella maggior parte dei paesi Europei, i biosimilari offrono un accesso più conveniente alla terapia biologica.

Gli studi sin qui svolti hanno dimostrato che prodotti biosimilari e originatore sono paragonabili in termini di efficacia e sicurezza, ed è opportuno che i pazienti "Naive per la terapia" inizino il trattamento con un biosimilare quando il suo principio attivo sia rispondente alle necessità terapeutiche della singola persona.

ANMAR ha una visione critica della prescrizione dei biosimilari, specie se il biosimilare non è stato clinicamente testato per un'indicazione specifica, ma è stato approvato solo per estrapolazione.

Anche se i risultati finora riscontrati suggeriscono la sicurezza del principio di estrapolazione, l'uso sistematico dei biosimilari in tali indicazioni dovrebbe verificarsi solo quando appositi studi abbiano indicato che il profilo di efficacia e la sicurezza di questa indicazione particolare siano indistinguibili da quelle del prodotto originale.

- Quasi 30 studi di varie indicazioni hanno studiato il primo passaggio della terapia (noto anche come 'switch' o transizione) dal prodotto originale al suo biosimilare (Flixabi[®], Inflectra[®] / Remsima[®], Benepali[®]). Quando il cambio di terapia sia o clinicamente necessario o ipotizzabile nell'ottica di ridurre i costi per il sistema sanitario, nel decidere se cambiare o no la terapia al paziente si deve tuttavia tener conto della situazione attuale di efficacia e sicurezza del farmaco, nonché della situazione individuale della persona malata. Nella decisione, la priorità deve essere la sicurezza del paziente. Il paziente deve essere informato ed aver accettato lo switch al termine di un processo decisionale condiviso.
- Le formulazioni farmaceutiche disponibili di un biosimilare possono differire dal prodotto originale. Occorre tener conto del profilo e delle esigenze del paziente, poiché una modifica della formulazione farmaceutica (ad esempio, da sottocute a infusione) può anche significare perdita di indipendenza e causare problemi logistici per le persone malate. Prima di uno switch di terapia, il paziente deve acquisire familiarità con eventuali formulazioni e dosaggi diversi, al fine di evitare errori terapeutici.
- Ogni originatore ha almeno un medicinale dimostratosi simile nel processo di approvazione. Finora, non ci sono studi sulla sicurezza e l'efficacia di uno switch da un biosimilare ad un altro biosimilare ('Cross-switching'). Inoltre i risultati degli studi sul passaggio dal prodotto originale al suo biosimilare non sono né trasferibili ad altri biologici né ad altri biosimilari dello stesso prodotto originale.
- A causa della loro natura chimica, i biologici possono avere un potenziale immunogenico e lo switch può innescare la formazione di anticorpi. Ogni cambiamento di terapia rappresenta, teoricamente, un nuovo rischio per la formazione di anticorpi, soprattutto a causa di altre sostanze di accompagnamento (tra cui gli eccipienti) e altri residui chimici del processo di fabbricazione. Così, l'immunogenicità può influenzare la sicurezza e, probabilmente, l'efficacia del biologico. Finora, non ci sono studi che hanno indagato più switch di terapia da un prodotto originale ai suoi biosimilari (e viceversa). E' necessario registrare sistematicamente il biologico prescritto nei registri e, se del caso, effettuare un'analisi a lungo termine di tali registri.
- Nonostante quanto affermato da AIFA, originatori e biosimilari non dovrebbero essere intercambiabili uno con l'altro in farmacia poiché non sono la stessa cosa ma simili e questo può portare ad una mancanza di trasparenza e di stretto controllo dei biosimilari. Non è accettabile che ad un paziente venga somministrato un biosimilare dicendogli che è cambiato solo il nome del prodotto. I medici dovrebbero sempre essere coinvolti se un biologico viene scambiato con un altro. L'aspetto di intercambiabilità vale anche per i biosimilari che provengano da differenti linee di sviluppo e di produzione, in quanto per loro può essere presupposta solo una somiglianza, ma nessuna parità.
- Esistono – ma fino ad ora EMA ne ha approvati (nel settembre 2013) solo due, Remsima[®] e Inflectra[®] - prodotti "Bioidenticals", cioè medicinali prodotti biotecnologicamente da un processo di lavorazione che

viene eseguito in condizioni identiche. In questo caso, il fabbricante che produce un biosimilare ha concesso i diritti di distribuzione a due aziende diverse. Remsima® e Inflectra® sono intercambiabili in farmacia.

In conclusione, questa **LA POSIZIONE DI ANMAR**:

- 1) ***Per tutte le decisioni normative sui biosimilari, la salute e la sicurezza dei pazienti devono essere fondamentali per le autorità regolatorie, i responsabili politici e gli operatori sanitari e devono sempre prevalere su considerazioni politiche di pricing.***
- 2) ***I Biosimilari sono simili ma non identici all'originatore.***
- 3) ***Per confermare la sicurezza dei biosimilari, i pazienti desiderano avere ulteriori studi dopo l'approvazione all'immissione in commercio da parte di EMA e AIFA.***
- 4) ***Ogni produttore di biosimilare deve giustificare in maniera convincente perché faccia ricorso all'estrapolazione invece di svolgere uno studio comparativo in ogni indicazione.***
- 5) ***Ad oggi, ANMAR assume una posizione conservativa ed è del parere che siano necessari ulteriori studi, randomizzati, in doppio-cieco e con un numero sufficiente di partecipanti al fine di comprovare la procedura di estrapolazione, soprattutto quando il processo avvenga da un'indicazione non-reumatologica ad una reumatologica.***
- 6) ***Le indicazioni che siano autorizzate per estrapolazione, dovrebbero essere indicate ed evidenziate nel foglietto illustrativo.***
- 7) ***Per poter attribuire effetti collaterali, è essenziale che siano disponibili: INN, nome del produttore, nome del prodotto e numero del lotto.***
- 8) ***I nomi dei biosimilari devono essere chiaramente assegnabili.***
- 9) ***Lo stretto monitoraggio dell'efficacia e soprattutto degli effetti collaterali di tutti i biosimilari e originatori deve essere garantito anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio.***
- 10) ***Se un paziente che non ha finora preso un biologico (il cosiddetto "Naive") deve prendere un biologico, può utilizzare il meno costoso biosimilare quando non esistano controindicazioni, il paziente sia stato informato e la scelta si basi su una decisione condivisa con lo specialista.***
- 11) ***La prescrizione nelle indicazioni estrapolate ed lo switch richiedono il consenso del paziente e un attento controllo da parte del medico.***
- 12) ***Nessun paziente deve essere "switchato" da un originale al suo biosimilare a causa del rapporto costo-efficacia contro la sua decisione.
E che alcuni studi suggeriscano che il primo switch di terapia dall'originale al suo biosimilare non abbia effetti sull'efficacia e la sicurezza non può giustificare switch non condivisi.***
- 13) ***Nessun medico prescrittore deve essere obbligato a scegliere un biosimilare piuttosto che un biologico originatore nè avere assegnati obiettivi concernenti l'implementazione dell'uso dei biosimilari o la riduzione dei costi sostenuti per la prescrizione delle terapie biologiche.
La decisione su quale farmaco scegliere è di esclusiva competenza del medico che la stabilirà in scienza e coscienza e secondo le norme del codice deontologico della professione***
- 14) ***Uno switch deve sempre basarsi su una decisione condivisa tra paziente e medico.***

- 15) *Il paziente deve aver accettato sia il farmaco biosimilare, sia le modalità di somministrazione.*
- 16) *Finché non esistono studi, non è raccomandato lo switch tra diversi biosimilari, anche dello stesso originatore.*
- 17) *Viste le preoccupazioni circa l'immunogenicità dei biologici, non devono essere apportate modifiche di terapia multiple ("multiple switching") e clinicamente non necessarie, a meno che non siano disponibili dati da studi specifici in merito.*
- 18) *Originatori e biosimilari, in quanto non automaticamente sostituibili, non dovrebbero essere intercambiabili tra loro nelle farmacie.*
- 19) *Lo scambio di biologici non è considerato problematico solo se essi contengono lo stesso materiale biologico di partenza e seguono lo stesso processo di fabbricazione (cosiddetti bioidenticals).*
- 20) *Il paziente ha diritto ad una routine di cura sicura e ad una continuità terapeutica sancita anche dalla legge 232/16 che favorisca l'aderenza alla terapia concordata con il clinico.*

Visto, approvato e sottoscritto da: ANMAR E LE ASSOCIAZIONI REGIONALI ADERENTI

CONSIGLIO DIRETTIVO ANMAR

Vice Presidente Giuseppe CAMPOLIETI

Segretario Fiorella PADOVANI

Tesoriere Franca LEONARDI

Consigliere Roberto BROGGINI

DIRETTORE GENERALE ANMAR Ugo VIORA

PRESIDENTE ANMAR Silvia TONOLO