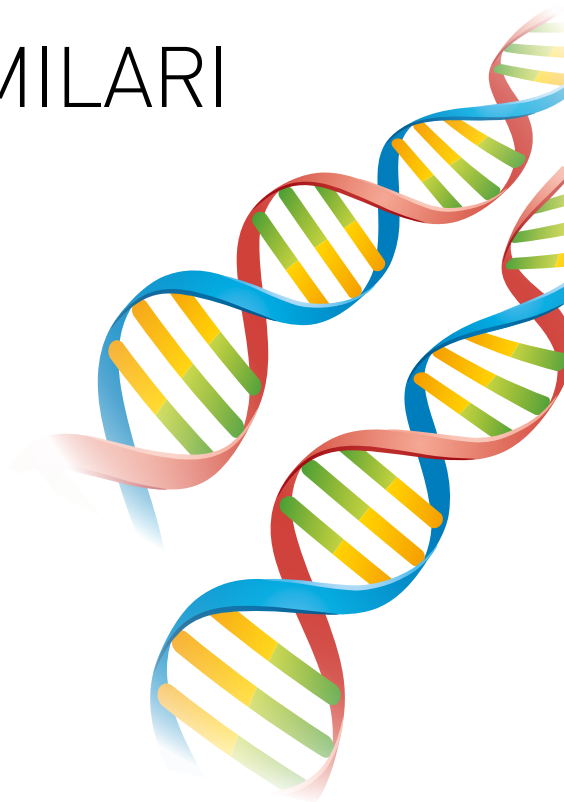


FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



Associazione Italiana di Oncologia Medica



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



CIPOMO

Collegio Italiano dei Primari Oncologi
Medici Ospedalieri



Associazione Italiana di Oncologia Medica

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

AIOM | SIF | SIFO | CIPOMO | Fondazione AIOM

LUGLIO 2018



Associazione Italiana di Oncologia Medica



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



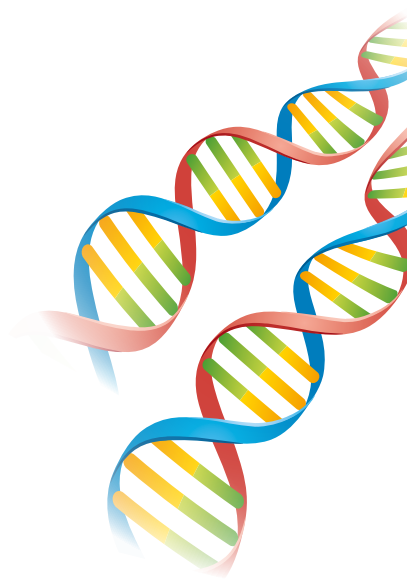
Collegio Italiano dei Primari Oncologi
Medici Ospedalieri



Associazione Italiana di Oncologia Medica

SOMMARIO

- 5 Prefazione
- 6 Definizioni
- 7 Processo autorizzativo EMA: l'esercizio di comparabilità
- 9 L'estrapolazione
- 12 Intercambiabilità, sostituibilità automatica, switch
- 14 Biosimilari e sostenibilità
- 16 L'informazione
- 17 Sintesi e conclusioni
- 18 La posizione dei pazienti oncologici
- 21 Bibliografia



PREFAZIONE

Da molti anni in oncologia sono disponibili farmaci biologici, alcuni dei quali stanno per perdere la copertura brevettuale e quindi verranno affiancati da farmaci biosimilari, essenzialmente simili al farmaco originatore di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), la Società Italiana di Farmacologia (SIF), la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) e il Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO) ritengono utile, con il presente *Position Paper*, far conoscere la posizione che assumono nei confronti dei farmaci biosimilari in oncologia.

In questo *Position Paper* viene riportata anche la posizione dei pazienti oncologici che fanno riferimento a Fondazione AIOM. L'aggiunta di questa parte ha lo scopo di offrire l'opportunità di far valere il ruolo attivo e consapevole dei pazienti nella gestione della loro malattia. I pazienti infatti devono e vogliono essere coinvolti nel processo decisionale terapeutico, sia quando si debba decidere l'inizio di un nuovo trattamento antitumorale sia quando si debba valutare il passaggio da un farmaco originatore ad un farmaco biosimilare, anche se quest'ultima decisione deve e non può essere altro che del medico.

L'obiettivo di informare i pazienti è importante inoltre anche per migliorare l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti stessi.

Il punto di vista espresso dai pazienti, riportato in calce al presente documento, presenta alcuni punti di divergenza rispetto a quanto riportato nel presente *Position Paper* da parte delle società scientifiche. In particolare, emerge in più punti la preoccupazione da parte dei pazienti che le considerazioni economiche possano compromettere la qualità del trattamento ricevuto. Da questo punto di vista, le società scientifiche credono fermamente che la corretta informazione possa aumentare la fiducia dei pazienti, e si mettono a disposizione per promuovere momenti informativi per i pazienti sugli aspetti scientifici relativi ai biosimilari.

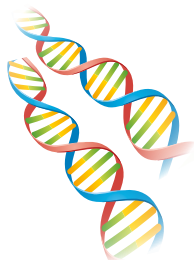
DEFINIZIONI

A differenza dei farmaci di sintesi chimica, un farmaco biologico è un medicinale il cui principio attivo è prodotto o derivato da un organismo vivente.

Secondo la definizione della European Medicines Agency (EMA), pubblicata nel settembre 2012, “per **medicinale biosimilare** si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare **simile** a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento o originatore”). I medicinali biosimilari differiscono dai farmaci generici, composti con strutture chimiche più semplici e considerati identici ai propri farmaci di riferimento. I medicinali biosimilari infatti, pur avendo come principio attivo la stessa sostanza biologica presente nel medicinale originatore, possono presentare differenze minori della loro conformazione molecolare rispetto all’originatore, dovute alla complessità sia della loro struttura molecolare che delle tecniche di produzione (tale aspetto riguarda anche il medicinale originatore di riferimento che può presentare un certo grado di variabilità naturale). Un biosimilare viene approvato quando viene dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale originatore non influiscono sulla sicurezza o sulla efficacia” [1].

Secondo l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale, autorizzato da EMA tramite procedura centralizzata, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale [2].

→ I farmaci biosimilari, ottenuti mediante processi produttivi differenti rispetto ai medicinali di riferimento, non devono risultare “identici”, ma essenzialmente simili al farmaco originatore di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza.



PROCESSO AUTORIZZATIVO EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY): L'ESERCIZIO DI COMPARABILITÀ

Sia nel setting dei farmaci impiegati per la “terapia di supporto” dei pazienti oncologici (ad esempio i fattori di crescita granulocitari oppure i fattori stimolanti l'eritropoiesi), sia nel setting dei farmaci ad attività anti-tumorale (ad esempio i biosimilari del trastuzumab, un anticorpo monoclonale anti-HER2), l'introduzione di un farmaco biosimilare nella pratica clinica avviene previo superamento di un rigoroso esame da parte delle agenzie regolatorie. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nei Paesi europei di medicinali biotecnologici, inclusi i biosimilari, sono esaminate da EMA, l'autorità regolatoria europea, con procedura centralizzata. L'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da EMA è valida in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, la documentazione richiesta da EMA per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un biosimilare è diversa da quella necessaria per i farmaci generici (medicinali non biologici) per i quali, oltre ai dati completi sulla qualità del prodotto, è generalmente sufficiente presentare i risultati di uno studio di bioequivalenza (in cui siano cioè dimostrati i risultati di equivalente biodisponibilità tra il generico e il riferimento). Diversamente dai farmaci generici, per ottenere la registrazione di un medicinale biosimilare, l'azienda produttrice è tenuta a presentare un dossier completo ed esaustivo che comprenda anche studi di confronto clinico. Parte integrante del dossier è il “*comparability exercise*” (esercizio di comparabilità), procedura graduale e sperimentale, con cui il farmaco biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, pre-clinico e clinico (in genere con studi clinici randomizzati) con il farmaco originatore. Inoltre, gli studi clinici richiesti a supporto del *comparability exercise* devono essere condotti per una specifica indicazione in un setting di pazienti simile a quello degli studi di riferimento del farmaco originatore ed utilizzando endpoint ritenuti sensibili per fare emergere eventuali differenze di attività o efficacia tra il biosimilare ed il corrispondente originatore. Scopo del *comparability exercise* non è il dimostrare una miglior efficacia e sicurezza del farmaco biosimilare rispetto all'originatore, ma la sua similarità rispetto al farmaco di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza, inclusa l'immunogenicità, sia in fase preclinica che in fase clinica. Il *comparability exercise* ha anche lo scopo di garantire qualità ed omogeneità del prodotto e del processo produttivo; proprio per questo motivo esso viene applicato anche ai medicinali originatori quando il relativo processo

produttivo subisca delle modificazioni maggiori (es: cambio di sito di produzione) e può essere richiesto anche in epoca successiva alla avvenuta commercializzazione.

L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici standard di qualità, efficacia e sicurezza, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili, poiché non clinicamente rilevanti. L'ottenimento di un esito positivo dell'esercizio di comparabilità da parte di un farmaco biosimilare rispetto al proprio originatore deve tradursi nella piena fiducia circa la sostanziale equivalenza terapeutica e profilo di sicurezza tra i due agenti; la successiva autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco biosimilare, che deve avvenire fissandone un prezzo necessariamente inferiore a quello dell'originatore, deve essere accolta come opportunità di contribuire alla sostenibilità del sistema nell'ottica del perseguimento della riduzione dei costi con preservazione della efficacia. L'Agenzia Italiana del Farmaco sottolinea, nel Position Paper 2018, che

→ "in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto da EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale" [2].



L'ESTRAPOLAZIONE

Dal punto di vista degli enti regolatori, l'esercizio di comparabilità è sufficiente per la dimostrazione di equi-attività (o equi-efficacia) ed equi-tossicità rispetto al farmaco originatore. Su queste premesse, il trasferimento da un'indicazione all'altra potrebbe – almeno in teoria – avvenire automaticamente.

A riguardo, tuttavia, EMA afferma che *“nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può comunque essere possibile estrapolare l'efficacia terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni”* [3].

AlFA sottolinea come sia *“il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA a stabilire caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità e come tale estrapolazione non possa pertanto essere considerata automatica”* [2].

Il processo di estrapolazione prevede un “salto logico” che trasferisce le evidenze derivanti da uno o più studi clinici (sui quali si basa l'esercizio di comparabilità) a contesti clinici differenti (setting differenti: adiuvante, neoadiuvante, metastatico; popolazioni differenti; patologie oncologiche differenti, etc...), assumendo come postulato la riproducibilità in questi ultimi degli stessi livelli di efficacia osservati nei primi. Ne deriva la successiva traslazione nella pratica clinica, che può rappresentare un elemento “delicato” in termini di accettabilità da parte della comunità scientifica.

→ In tale condizione, strumenti di monitoraggio post-marketing, inclusa la conduzione di studi clinici prospettici di real life, possono essere opportuni per aumentare la fiducia nel farmaco biosimilare, incentivandone l'accettazione da parte della classe medica.

Per la European Society of Medical Oncology (ESMO), l'esercizio di estrapolazione da un'indicazione all'altra può essere accettabile per un far-

maco biosimilare in presenza di sufficienti dati di sicurezza e di efficacia, rilevanti per l'indicazione [4].

Dal punto di vista scientifico e clinico, le potenziali applicazioni del concetto di estrapolazione sono eterogenee:

- In alcuni casi il trasferimento da un'indicazione all'altra riguarda stadi differenti della medesima patologia (ad esempio, farmaco biosimilare approvato sulla base di studi clinici condotti nel setting di trattamento neoadiuvante, e approvazione per l'impiego anche nel setting adiuvante e nella malattia avanzata, nella medesima patologia);
- in altri casi, il trasferimento da un'indicazione all'altra riguarda patologie oncologiche diverse (ad esempio, farmaco biosimilare anti-HER2 approvato sulla base di studi clinici condotti in pazienti con carcinoma mammario e approvazione per l'impiego anche nei pazienti con carcinoma gastrico);
- in altri ancora, il trasferimento da un'indicazione all'altra rispetto all'indicazione testata nell'esercizio di comparabilità può comportare l'impiego del farmaco biosimilare in combinazione con altri farmaci non direttamente testati nell'esercizio di comparabilità (ad esempio, l'impiego del trastuzumab biosimilare nelle pazienti con carcinoma della mammella avanzato può comportare il suo uso in combinazione con il pertuzumab, anche se tale combinazione non è stata oggetto dell'esercizio di comparabilità, dal momento che quest'ultimo è stato condotto testando il trastuzumab biosimilare in pazienti con carcinoma della mammella in stadio più precoce, candidate a trattamento neoadiuvante).

Una volta accettata l'affidabilità dell'esercizio di comparabilità che ha portato all'approvazione del biosimilare per l'impiego nella pratica clinica [5], la priorità di conduzione di studi clinici post-marketing di confronto diretto tra biosimilare e farmaco originatore è medio-bassa. D'altra parte, la conduzione di studi post-registrativi aumenterebbe la conoscenza scientifica sull'argomento e la "fiducia" della comunità oncologica nel biosimilare: l'esperienza maturata con i farmaci di supporto, la prima categoria in ordine cronologico ad aver visto l'introduzione di farmaci biosimilari nella pratica clinica (ad esempio, fattori di crescita granulocitari, eritropoietine), ha evidenziato che, al di là delle decisioni regolatorie, la "fiducia" dei clinici nell'equi-efficacia del farmaco biosimilare rispetto all'originatore e i

conseguenti livelli di convinzione nella loro prescrizione può essere bassa, soprattutto nelle prime fasi di commercializzazione.

Per aumentare la fiducia degli oncologi nei confronti dei biosimilari, particolarmente nei casi in cui si richieda di procedere ad una estrapolazione d'utilizzo in setting diversi da quelli oggetto degli studi clinici disponibili, sarebbe ragionevole supportare la conduzione di studi post-registrativi che avrebbero lo scopo di confermare efficacia e sicurezza del biosimilare in setting diversi e fino ad allora inesplorati e nel contempo aumentare la confidenza della classe medica nei suoi confronti.

Inoltre, anche per i farmaci biologici (biosimilari o originatori) è particolarmente importante un monitoraggio attento della sicurezza d'uso in epoca post-registrativa. Essendo alcuni effetti collaterali rilevabili solo dopo esposizioni prolungate o, a causa della intrinseca rarità di alcune situazioni cliniche, solo in seguito alla esposizione di un più alto numero di pazienti rispetto agli studi pubblicati, la comunità oncologica dovrebbe considerare le procedure di **farmacovigilanza** parte fondante del monitoraggio successivo alla immissione in commercio dei biologici e dei biosimilari. Le attività previste dalla normativa di farmacovigilanza consentono di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e dei biosimilari. A tale riguardo va comunque sottolineato che non sono state segnalate particolari criticità di sicurezza emerse successivamente alla introduzione in commercio per i farmaci biosimilari finora disponibili rispetto ai rispettivi originatori.

Sia EMA (Direttiva Europea 2010/84/EU) sia AIFA [2] prevedono comunque che i medicinali biologici e i biosimilari siano soggetti a monitoraggio addizionale, con segnalazione di reazione avversa che includa denominazione del prodotto e numero del lotto.

Per quanto riguarda l'estrapolazione ad indicazioni per le quali il medicinale biologico di riferimento (originatore) sia stato autorizzato per l'impiego *off label* (ai sensi della legge n.648/96), per AIFA [2] *"l'inserimento del biosimilare nell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della suddetta legge non è automatico, ma verrà verificato dalla CTS, che si riserva la possibilità di effettuare le proprie valutazioni caso per caso sulla base delle evidenze e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione"*.

INTERCAMBIABILITÀ, SOSTITUIBILITÀ AUTOMATICA, SWITCH

Secondo la definizione della World Health Organization, si definisce prodotto farmaceutico **intercambiabile** “un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto di riferimento e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica” [5].

La **sostituibilità** fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco equivalente, che abbia cioè la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia equivalente al medicinale di riferimento sulla base dei risultati di appropriati studi di biodisponibilità.

La **sostituibilità automatica** si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare un farmaco differente in luogo del medicinale prescritto, senza obbligo di consultazione del medico prescrittore; ovviamente ciò può avvenire tra farmaci considerati equivalenti e intercambiabili.

Le normative degli Stati Uniti prevedono che, una volta stabilita la intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento da parte di una commissione della Food and Drug Administration (FDA), il prodotto biosimilare possa essere erogato in sostituzione del medicinale di riferimento senza l'assenso del medico che ha prescritto quest'ultimo.

La legislazione della Comunità Europea riconosce invece alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia di sostituibilità automatica. EMA ha tuttavia precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato [6].

In Italia, AIFA sottolinea che *“i medicinali biologici e biosimilari **non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici o equivalenti, il che esclude quindi la sostituibilità automatica** [2]. Pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari”*.

AIFA [2] ricorda inoltre che *“come dimostrato dal processo regolatorio di au-*

torizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naive quanto per i pazienti già in cura”.

Anche per la società europea di oncologia medica (ESMO) la sostituibilità automatica deve essere evitata [4]. Il position paper di ESMO sottolinea infatti che, dal momento che i biosimilari sono farmaci complessi e peculiari, non dovrebbe essere consentito al farmacista di sostituire automaticamente il farmaco senza l'informazione ed il consenso sia del medico prescrittore che del paziente.

Con il termine **switch** si intende la procedura di passaggio, decisa dal medico prescrittore, da un farmaco originatore a un farmaco biosimilare o viceversa, oppure da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare e che avvenga nel corso di un trattamento già iniziato.

L'eventuale decisione clinica di eseguire uno *switch* terapeutico in un paziente già in trattamento deve essere attentamente valutata dal medico, che rimane il responsabile della prescrizione, ed eventualmente avvenire solo dopo un'accurata informazione resa al paziente, il quale dovrebbe in seguito essere attentamente monitorato per cogliere l'insorgenza di eventuali effetti collaterali. Studi osservazionali (pur con tutti i limiti metodologici che li caratterizzano) sarebbero utili per aumentare le evidenze relative alla sicurezza dello *switch*.

→ In questo Position Paper AIOM, SIF, SIFO, CIPOMO e Fondazione AIOM sottolineano che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità dello *switch* resta affidata al giudizio clinico.



BIOSIMILARI E SOSTENIBILITÀ

Negli ultimi anni come conseguenza delle difficoltà economiche, non limitate ad un singolo Stato ma di portata globale, e della crescente consapevolezza della limitatezza delle risorse a disposizione, il concetto di sostenibilità ha guadagnato un ruolo centrale nel dibattito scientifico relativo all'efficacia delle terapie [7].

La scadenza della copertura brevettuale di medicinali di origine biologica e di elevato costo si è tradotta nella produzione dei farmaci "biosimilari", medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici di riferimento ai quali si affiancheranno nei vari setting di cura. Come sottolineato da AIFA [2], la disponibilità dei prodotti biosimilari per la pratica clinica è in grado di generare concorrenza rispetto ai prodotti originatori, potendo rappresentare un fattore rilevante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari e consentendo una riduzione della spesa farmaceutica

Sulla base di alcune simulazioni [8], è ragionevole stimare che l'impiego diffuso dei biosimilari consentirebbe un risparmio economico rilevante. Considerando per esempio solo tre farmaci antitumorali per i quali nel prossimo futuro saranno disponibili i rispettivi medicinali biosimilari (rituximab, trastuzumab, bevacizumab), in un modello che ipotizzi una riduzione percentuale del costo pari al 30% rispetto al prezzo dell'originatore (prezzo riferito all'epoca antecedente alla introduzione del rispettivo biosimilare) e che assuma un periodo di 24 mesi necessario per la piena introduzione di questi tre biosimilari nella pratica clinica, è possibile ipotizzare che nel 2021 ne deriverà, per i Paesi della Comunità Europea, un risparmio annuale di circa 2 miliardi di euro.

A proposito del prezzo dei farmaci biosimilari, va ricordato che in Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono, in analogia alle procedure dei farmaci equivalenti o generici, che il prezzo dei prodotti biosimilari sia fissato, mediante una procedura negoziale condotta da AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001) ad un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento: ovviamente, se le riduzioni percentuali del prezzo fossero maggiori rispetto al modello suddetto, esse darebbero luogo ad un risparmio ancora maggiore. D'altra parte, ogni ipotesi di risparmio è subordinata alla reale capacità di penetrazione dei biosimilari nel mercato farmaceutico ed alle politiche di aggiustamento del prezzo dei farmaci originatori in reazione all'arrivo sul mercato di un biosimilare.

Si concorda pienamente con la posizione di AIFA che i medicinali bio-

similari rappresentino uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo, informato e tempestivo ai farmaci, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

È chiaramente auspicabile che dovrebbe essere garantito il riutilizzo delle risorse economiche "liberate" grazie all'introduzione ed all'impiego dei biosimilari in ambito oncologico a sostegno dell'acquisto e della diffusione di farmaci anti-tumorali innovativi ad alto costo.

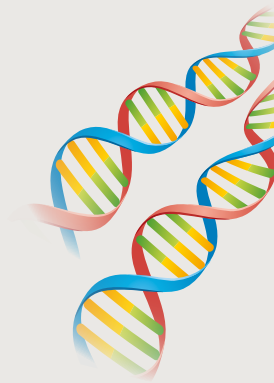
L'INFORMAZIONE

Ai fini dell'adeguata penetrazione dell'impiego dei farmaci biosimilari nella pratica clinica, l'informazione riveste un ruolo essenziale sia nei confronti degli specialisti prescrittori che nei confronti dei pazienti.

Le Società scientifiche hanno il compito di realizzare iniziative educative e di formazione al fine di aumentare la conoscenza sull'argomento da parte degli specialisti, in considerazione della peculiarità metodologica dell'esercizio di comparabilità di un farmaco biosimilare rispetto alla "classica" metodologia di sperimentazione clinica dei farmaci.

Fondamentale è anche l'educazione dei pazienti, che devono essere adeguatamente informati e rassicurati sulla qualità del processo produttivo, sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci biosimilari, nonché dell'opportunità che l'impiego di tali farmaci rappresenta in termini di sostenibilità del servizio sanitario, e di garanzia di accesso ai trattamenti innovativi.

Fondazione AIOM svolgerà campagne di informazione per i pazienti oncologici.



- Secondo AIFA, con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale, autorizzato da EMA tramite procedura centralizzata, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. I **farmaci biosimilari**, essendo stati ottenuti mediante processi produttivi differenti rispetto ai medicinali di riferimento, non sono identici, ma essenzialmente **simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza**.
- La fiducia nell’esito positivo dell’esercizio di comparabilità, richiesto da EMA, autorità regolatoria, al fine di rilasciare l’autorizzazione all’immissione in commercio di un prodotto biosimilare, comporta la fiducia nella sostanziale equivalenza terapeutica tra tale prodotto e il farmaco originatore, e quindi supporta l’impiego del farmaco biosimilare.
- L’extrapolazione da un’indicazione all’altra per un farmaco biosimilare può essere accettabile in presenza di sufficienti dati di sicurezza e di efficacia, rilevanti per l’indicazione. L’eventuale “salto” tra indicazione e setting in cui sono stati condotti gli studi clinici sui quali si basi l’esercizio di comparabilità ed il successivo impiego previsto nella pratica clinica, rappresenta un elemento “delicato” in termini di accettabilità da parte della comunità oncologica. Strumenti di monitoraggio post-marketing, inclusa la **conduzione di studi clinici**, potrebbero aumentare la fiducia dei clinici nei confronti dei biosimilari.
- Nelle situazioni in cui siano disponibili per una indicazione oncologica uno o più farmaci biosimilari, la **sostituibilità automatica deve essere evitata**.
- L’eventuale decisione clinica di eseguire uno **switch terapeutico** (da un farmaco originatore a un farmaco biosimilare, oppure da un farmaco biosimilare al farmaco originatore, oppure ancora da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare) in un paziente già in trattamento **deve essere attentamente valutata dal medico**, che rimane il responsabile della prescrizione, ed eventualmente avvenire solo dopo **un’attenta informazione al paziente**, che dovrebbe essere monitorato per l’insorgenza di eventuali effetti collaterali.
- La disponibilità dei prodotti biosimilari per la pratica clinica, generando concorrenza rispetto ai prodotti originatori, rappresenta un fattore rilevante per il mantenimento della **sostenibilità economica** dei servizi sanitari e le risorse economiche “liberate” grazie all’introduzione e all’impiego dei biosimilari potrebbero garantire l’accesso a farmaci antitumorali innovativi.

LA POSIZIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

La sostenibilità del sistema e la preoccupazione di non poter accedere alle nuove terapie sono temi molto dibattuti tra le associazioni dei pazienti oncologici. Viene tuttavia riconosciuto come i farmaci biosimilari possono rappresentare una occasione di risparmio per il servizio sanitario nazionale (SSN) contribuendo così alla sua sostenibilità e alla possibilità di accedere ad altri farmaci innovativi.

Esistono però per le associazioni dei pazienti (informati) alcuni aspetti importanti che debbono essere valutati.

1. Sostituibilità automatica

Riguardo alla sostituibilità tra farmaco originatore e biosimilare e tra biosimilari, le associazioni dei pazienti chiedono la piena applicazione di quanto stabilito dalla legge di Stabilità 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n. 232, art. 1, comma 407) ove è previsto che: *“L'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA) o dall'Agenzia Italiana del Farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze. Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari”*.

AIFA, nel Position Paper 2018 [2], sottolinea d'altronde che *“i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti”* (escludendo quindi la sostituibilità automatica) e ribadisce che *“la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore”*.

→ I pazienti ritengono che sia compito delle società scientifiche stilare ed aggiornare le linee guida sui trattamenti terapeutici con particolare attenzione all'uso ed alla intercambiabilità tra farmaci biologici e biosimilari e tra biosimilari. Ritengono inoltre che il medico prescrittore, sul quale ricade la scelta finale del trattamento più idoneo per il paziente, dovrà conoscere ed essere libero di scegliere tra tutti i farmaci (originatori e biosimilari) disponibili senza subire condizionamenti di natura economica e avendo pertanto la possibilità di poter garantire la prescrivibilità dell'originatore.

2. Switch

Le associazioni dei pazienti sono consapevoli delle differenze esistenti tra le molecole dei farmaci biologici originatori e quelle dei biosimilari così come delle lievi differenze che i farmaci originatori subiscono durante i diversi cicli produttivi. Nonostante tale consapevolezza, può essere presente in questa fase iniziale la preoccupazione di una non garantita efficacia nel caso di passaggio da un biologico originatore ad un farmaco biosimilare. La preoccupazione potrebbe crescere qualora si ipotizzi uno switch tra biosimilari differenti.

Per le associazioni dei pazienti sarebbe quindi auspicabile la continuità terapeutica quando i risultati sono soddisfacenti per il paziente, pur accettando la sostituibilità del farmaco originatore con un biosimilare su indicazione del medico e solo con il consenso informato del paziente e non per mere motivazioni di carattere economico. La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà restare libero di valutare caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, sulla base del miglior farmaco disponibile. Nel caso il medico decida di cambiare la terapia in corso, dovrà informare correttamente il paziente sulle differenze tra i due farmaci e dare corrette informazioni sulla motivazione per cui decide di cambiare la terapia, attraverso un consenso informato dettagliato e chiaro. Come affermato da EMA (*Documento di consenso sui medicinali biosimilari – informazione ai pazienti*, 2016): *“E’ possibile passare da un medicinale biologico di riferimento ad un medicinale biosimilare, e in alcuni Stati membri questo avviene sempre più frequentemente. La decisione del passaggio deve essere presa dal medico curante insieme al paziente, tenendo conto di eventuali linee guida sull’uso dei medicinali biologici nel paese in questione.”*

Le associazioni dei pazienti ribadiscono la necessità di informare i pazienti, sempre, in merito alle scelte terapeutiche.

3. Estrapolazione di dati clinici

EMA approva i farmaci biosimilari per alcune indicazioni in base all’extrapolazione di dati clinici effettuati in fasi diverse di malattia (adiuvante-neoadiuvante-metastatico) e/o in altre malattie oncologiche. Secondo le associazioni dei pazienti è indicata cautela nell’uso dei biosimilari laddove i dati clinici in una data neoplasia o in una fase particolare di malattia non siano stati mai prodotti e potrebbe essere utile effettuare studi di fase IV

per valutare efficacia e sicurezza dei biosimilari per ogni singola indicazione terapeutica e per l'utilizzo in combinazione con altri farmaci antitumorali.

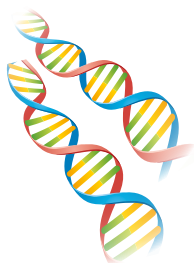
4. Sicurezza

Le associazioni dei pazienti ritengono importante una attenta valutazione degli eventuali effetti collaterali dei biosimilari nella fase post-marketing, enfatizzando l'aspetto della farmacovigilanza, peraltro ben sottolineata dal Position Paper di AIFA 2018.

5. Disparità territoriali di accesso

Per evitare disparità territoriali di accesso ai farmaci biologici originatori e ai biosimilari, motivate da ragioni di natura puramente economica, le associazioni dei pazienti chiedono che sia garantito un effettivo controllo centrale da parte di AIFA e del Ministero della Salute sulle Regioni.

- In conclusione considerando che i farmaci biologici, specialmente in ambito oncologico, sono oggi utilizzati in trattamenti per periodi di tempo "limitati" (sia in fase adiuvante sia in fase metastatica), i risparmi economici potrebbero essere ottenuti anche mantenendo, nei primi tempi di introduzione del biosimilare, l'attuale principio di continuità di trattamento per i pazienti già in terapia con biologici originatori, riservando l'utilizzo dei biosimilari (a minor costo) per i pazienti naive.
- Non ultimo occorre vigilare affinché i risparmi ottenuti vengano utilizzati per consentire l'accesso a farmaci innovativi oncologici.



BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Questions and Answers on biosimilar medicines. EMA/837805/2011, 27 settembre 2012
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Secondo position paper AIFA sui farmaci biosimilari, marzo 2018. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/secondo-position-paper-aifa-sui-farmaci-biosimilari>
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
4. Taberner J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, Cervantes A, Eggermont AM, Eniu A, Jassem J, Pentheroudakis G, Peters S, Rauh S, Zielinski CC, Stahel RA, Voest E, Douillard JY, McGregor K, Ciardiello F. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2017 Jan 16;1(6):e000142. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142. eCollection 2016.
5. World Health Organization Technical Report Series, No. 937, 2006
6. European Medicines Agency. Guideline EMEA/74562/2006 Rev. 1
7. Di Maio M, Bruzzi P, Perrone F, Torri V, Montemurro F, Tiseo M, Vasile E. Methodological issues in the choice among different drugs approved for the same therapeutic indication: a position paper by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *ESMO Open*. 2016 Dec 12;1(6):e000109. doi:10.1136/esmoopen-2016-000109. eCollection 2016.
8. Aitken M. The incoming wave of biosimilars in oncology. In: *Oncology: Impact of biosimilars on the sustainability of healthcare systems*. ESMO 2017 Congress, 09 september 2017. <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/Oncology-Impact-of-biosimilars-on-the-sustainability-of-healthcare-systems>

AIOM

Stefania Gori, *Presidente AIOM*

Giordano Beretta, *Presidente eletto AIOM*

Massimo Di Maio, *Oncologia Università Torino*

Roberto Bordonaro, *Segretario Nazionale AIOM*

Giuseppe Aprile, *Consigliere Nazionale AIOM*

Marco Danova, *Coordinatore AIOM Lombardia*

Carlo Tondini, *Oncologia Medica-Bergamo*

SIF

Alessandro Mugelli, *Presidente SIF*

Romano Danesi, *Coordinatore Sezione Farmacologia clinica*

Gianni Sava, *Membro Consiglio Direttivo SIF*

SIFO

Simona Creazzola, *Presidente SIFO*

Barbara Rebesco, *Responsabile Scientifico SIFO*

Alessandro D'Arpino, *Membro Consiglio Direttivo SIFO*

Marcello Pani, *Membro Consiglio Direttivo SIFO*

Piera Polidori, *Membro Consiglio Direttivo SIFO*

CIPOMO

Mario Clerico, *Presidente CIPOMO*

Fausto Roila, *Membro Consiglio Direttivo CIPOMO*

FONDAZIONE AIOM

Fabrizio Nicolis, *Presidente Fondazione AIOM*

Annamaria Mancuso, *Associazione Salute Donna onlus - Membro CDA Fondazione AIOM*

Elisabetta Iannelli, *Aimac onlus - Membro CDA Fondazione AIOM*

Claudia Santangelo, *Associazione Vivere senza stomaco (si può!) Onlus - Membro CDA Fondazione AIOM*

Paola Mosconi, *IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano -*

Membro CDA Fondazione AIOM

