Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Efficacia e sicurezza dei biosimilari. La rete di farmacovigilanza

Annalisa Capuano

Napoli, 26 giugno 2019

Conflict of Interest Disclosure Form

Note: A potential or actual conflict of interest exists when commitments and obligations are likely to be compromised by the nominator(s)'other material interests, or relationships (especially economic), particularly if those interests or commitments are not disclosed.

This Conflict of Interest Form should indicate whether the nominator(s) has an economic interest in, or acts as an officer or a director of, any outside entity whose financial interests would reasonably appear to be affected by the addition of the nominated condition to the newborn screening panel. The nominator(s) should also disclose any personal, business, or volunteer affiliations that may give rise to a real or apparent conflict of interest. Relevant Federally and organizationally established regulations and guidelines in financial conflicts must be abided by. Individuals with a conflict of interest should refrain from nominating a condition for screening.

Date: Name: Position:

26/06/2019 Annalisa Capuano Associate Professor –University of Campania "L. Vanvitelli"

Please describe below any relationships, transactions, positions you hold (volunteer or otherwise), or circumstances that you believe could contribute to a conflict of interest:

X I have no conflict of interest to report.

__ I have the following conflict of interest to report (please specify other nonprofit and for-profit boards you (and your spouse) sit on, any for-profit businesses for which you or an immediate family member are an officer or director, or a majority shareholder, and the name of your employer and any businesses you or a family member own:

1._

2._

3._ I hereby certify that the information set forth above is true and complete to the best of my knowledge.

Signature: Annalisa Capuano Date 26/06/2019

Farmacovigilanza

La Farmacovigilanza è l'insieme delle attività volte a rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di eventi avversi o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante l'intero ciclo di vita del farmaco stesso, dalla fase pre-marketing a quella post-marketing.

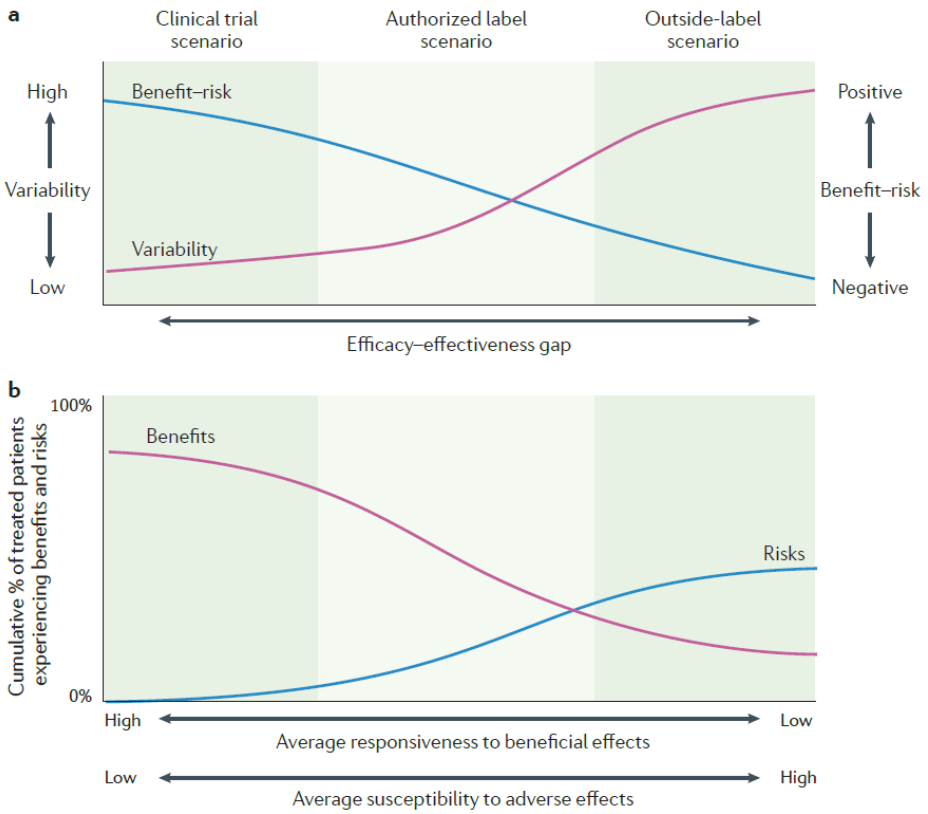
Limiti dei *trial* clinici pre-registrativi

Studi clinici		Normale pratica clinica
10^2 -10^3	*dimensioni del campione*	fino a 10^6
breve termine	*durata*	lunga durata
gruppi a rischio esclusi	*popolazione*	popolazione generale
ben definito	*problema clinico*	spesso poco definito
1 o pochi	*numero di farmaci*	a volte molti
costante	*dose*	spesso variabile
continuo	*profilo d'uso*	intermittente
eventi ben raccolti	*follow-up*	meno accurato

L'impatto nella *real life* della *evidence gap*

- Nel contesto di **reale pratica clinica aumenta notevolmente il divario tra il profilo di efficacia constatato nel corso del RCT e l'*effectiveness* nella *real life*.**

- **Al contempo, anche la suscettibilità alla comparsa di eventi avversi aumenta nella reale pratica clinica.**



Nat Rev Drug Discov. 2011 Jul 1;10(7):495-506.

Perchè parlare di Farmacovigilanza?

- **Nessun farmaco è completamente sicuro**;
- Il **5-10%** di tutti gli accessi ospedalieri sono dovuti a reazioni avverse a farmaci;

(Bhalla et al, 2003)

- Il **10-20%** di tutti i pazienti già ricoverati presenta una reazione avversa a farmaci **grave**;
- **Le reazioni avverse a farmaci sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale**

(Lazarou J. et al., 1998)

- **Le reazioni avverse da errore terapeutico rappresentano la terza causa di morte negli US;**
- Le reazioni avverse possono contribuire per il **5–10%** sui **costi ospedalieri**;

(Makary MA, et al. BMJ. 2016)

- **Costo sociale delle ADR in Europa: 79 miliardi di euro annui.**

(Ernst & Grizzle, 2001)

REAZIONE AVVERSA A FARMACO
(*Adverse Drug Reaction*, ADR)

In base alla nuova normativa europea (Regolamento UE 1235/2010 e Direttiva 2010/84/UE), la cui applicazione è divenuta operativa in Italia dal 2 luglio 2012:

"Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale"

Con tale definizione la reazione avversa è indipendente dal tipo di uso del medicinale.
Pertanto, oggi **sono considerate reazioni avverse anche quelle derivanti da**:

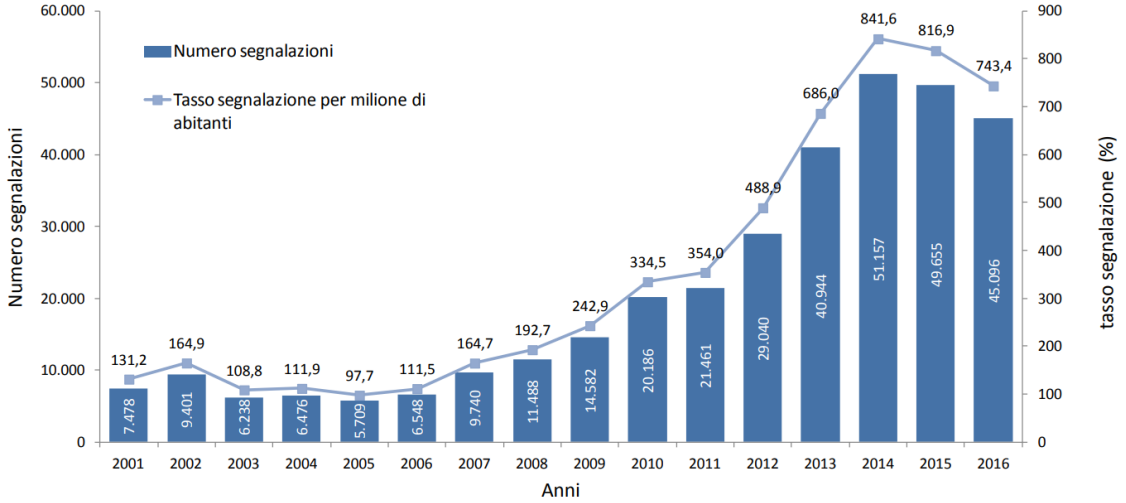
- **Uso conforme alle indicazioni contenute nell'AIC**
- **Errore terapeutico**
- **Abuso**
- **Misuso o uso improprio**
- **Uso off label *(non conforme alle indicazioni contenute nell'AIC)***
- **Sovradosaggio**
- **Esposizione professionale.**

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza

La **Rete nazionale di farmacovigilanza** (***RNF***), attiva dal novembre 2001, è un *database* che permette la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR). Gestito direttamente dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), l'RNF permette, inoltre, di creare una rete informatizzata che collega in un unico network AIFA, le Regioni (e i relativi Centri regionali di farmacovigilanza), le Aziende Sanitarie Locali (ASL), le Aziende Ospedaliere, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Industrie farmaceutiche.

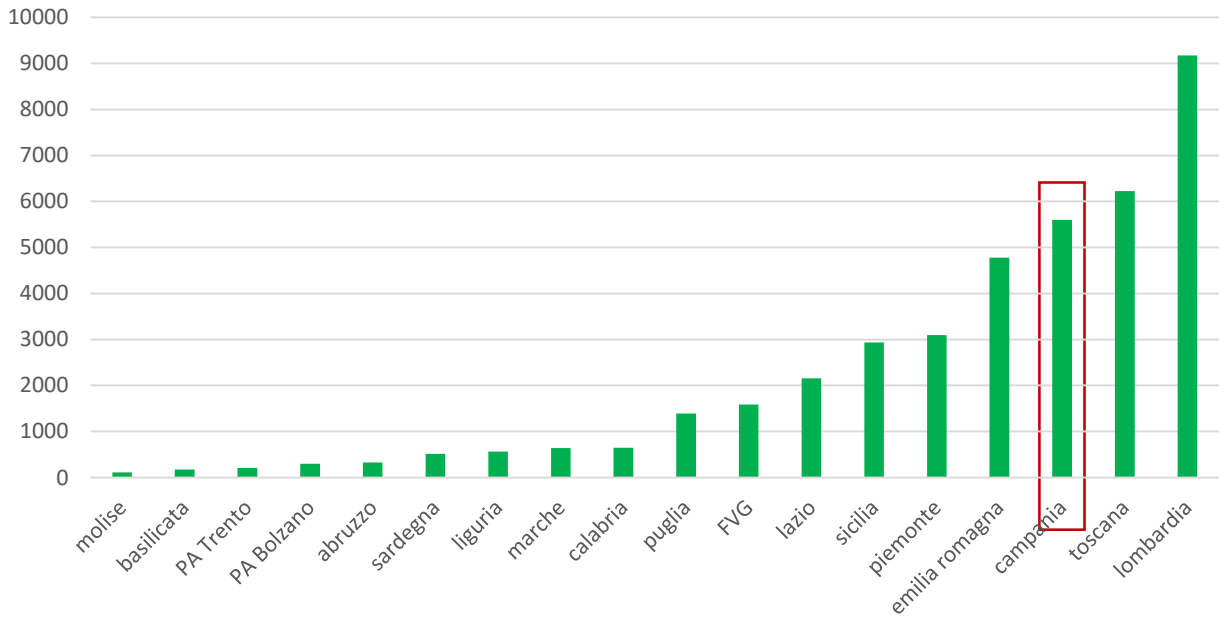
La segnalazione spontanea: uno strumento della FV

Una **segnalazione spontanea** è una **comunicazione non sollecitata, fatta dagli operatori sanitari o dai consumatori ad un'Autorità regolatoria**, che descrive una o più ADR in un paziente che ha assunto uno o più farmaci. Un accurato sistema di segnalazione può fornire **segnali di allarme precoci** e contribuire a **fornire un cospicuo numero di evidenze relative alla tollerabilità dei farmaci**, tale da spingere le Autorità a prendere decisioni regolatorie.



Distribuzione annuale del numero e tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2016) – Rapporto OsMed 2016

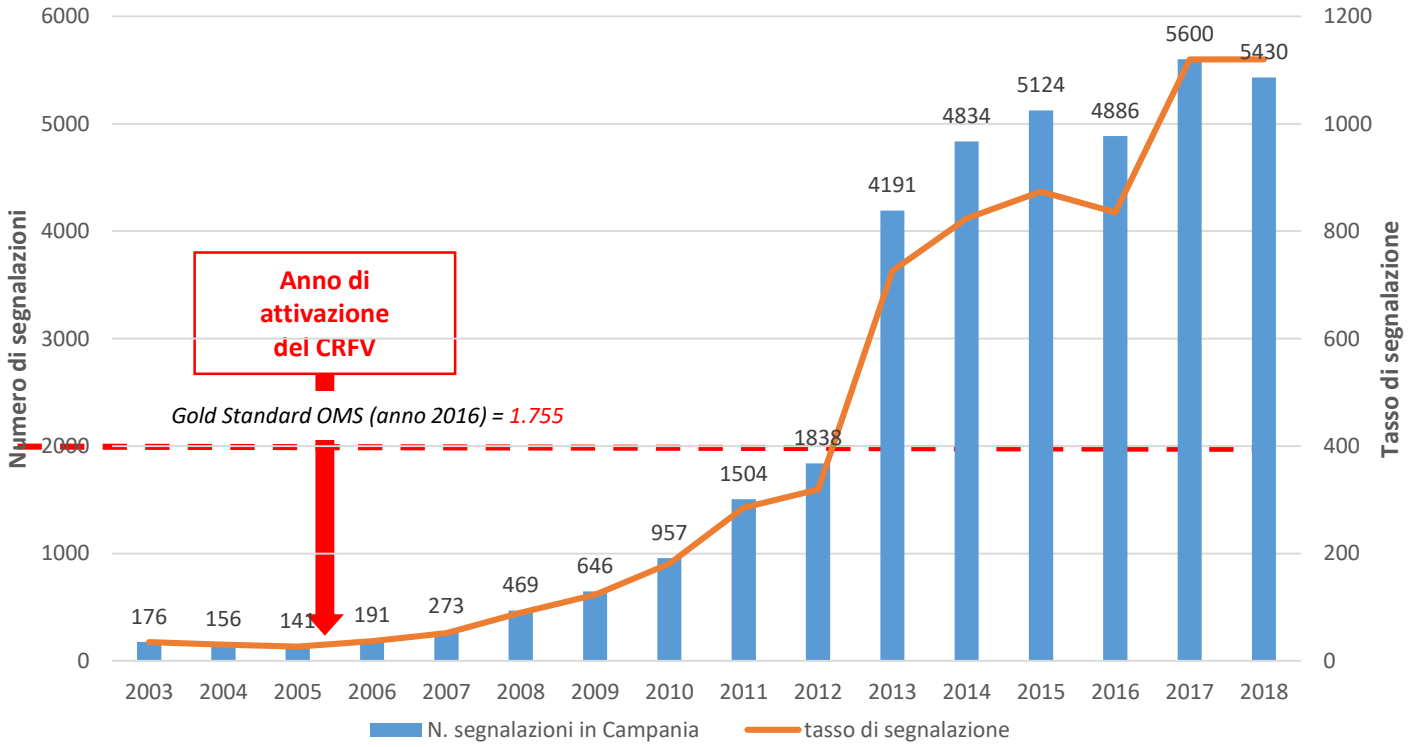
Segnalazioni in Italia per Regione
Anno 2018



La Campania, con le sue 5.600 segnalazioni, contribuisce per oltre l'11% al totale nazionale, collocandosi come terza regione italiana per numero di segnalazioni, preceduta da Lombardia e Toscana.

Andamento del numero e del tasso di segnalazione in Regione Campania

Periodo 2001-2018



Le biotecnologie hanno reso possibile lo sviluppo di trattamenti estremamente efficaci e mirati per molte patologie gravi. Oggi rappresentano il **core dello sviluppo farmaceutico**.

Per alcuni farmaci biologici/biotecnologici, i brevetti o diritti di esclusiva sono già scaduti, per molti altri scadranno nei prossimi anni.

*Alla luce delle scadenze brevettuali, sono già in commercio - e presto ne arriveranno altri - farmaci biologici simili a quelli a copertura scaduta, comunemente denominati **biosimilari**.*

*Il farmaco **biosimilare**, dunque, altro non è che **un farmaco comparabile ad un farmaco biologico già autorizzato ed il cui brevetto è scaduto.***

Oltre 50 i biosimilari già approvati da EMA (giugno 2019)

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazioni terapeutiche	Anno di autorizzazione
Omnitrope	somatropina	Disturbi della crescita	2006
Abseamed, Binocrit, Epoetina Alfa Hexal	epoetin alfa	Anemia sintomatica associata ad insuff. Renale cronica	2007
Retacrit, Silapo	epoetin zeta	Anemia associata a insuff. Renale cronica, terapia antineoplastica e trasfusionale	
Biograstim, Ratiograstim, Tevagrastim, Filgrastim Hexal, Zarzio, Nivestim	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	2008/2009
Inflectra, Remsima	infliximab	Psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, colite ulcerosa	2013
Ovaleap	follitropin alfa	Stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione, induzione della spermatogenesi	
Grastofil	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	
Bemfola	follitropina alfa	Stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione, induzione della spermatogenesi	2014
Abasaglar	insulina glargine	Diabete mellito	
Benepali	etanercept	Artrite reumatoide	2016
Flixabi	infliximab	Psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante	
Inhixa, Thiorinane	enoxaparina sodica	Tromboembolismo venoso	
Amgevita, Imraldi, Solymbic, Cyltezo	adalimumab	Artrite psoriasica, artrite reumatoide, colite ulcerosa, morbo di Crohn, idrosadenite suppurativa, psoriasi, spondilite anchilosante, uveite	
Blitzima	rituximab	Linfoma non-Hodgkin's lymphoma, leucemia linfocitica cronica	
Erelzi	etanercept	Artrite reumatoide, poliartrite, artrite psoriasica, entesite correlata ad artrite, spondiloartrite, psoriasi a placche	
Lusduna	insulina glargine	Diabete mellito	
Insulina lispro Sanofi	insulina lispro	Diabete mellito	
Movymia, Terrosa	teriparatide	Osteoporosi in donne in postmenopausa e uomini a rischio di fratture	
Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima	rituximab	Linfoma non-Hodgkin, granulomatosi con poliangite	2017
Mvasi	bevacizumab	Ca mammella, tumore al polmone non a piccole cellule, ca renale, ca ovaio e peritoneale	2018
Zessly	infliximab	Psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, colite ulcerosa	2018
Kanyinti	trastuzumab	Ca mammario e ca gastrico metastatico	2018
Semglee	insulina glargine	Diabete mellito	2018

Farmaci con brevetto scaduto

Farmaci tradizionali

↓

Farmaci generici/equivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici

↓

Farmaci biosimilari

Farmaci biosimilari

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Si definiscono biosimilari quei **farmaci biologici/biotecnologici** il cui **principio attivo è estremamente simile** a quello del **medicinale di riferimento**.

Con il termine biosimilare viene quindi indicato un farmaco simile ad un farmaco biologico già autorizzato all'immissione in commercio (medicinale di riferimento) e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

"**Estremamente simile**" significa che il **biosimilare e il suo medicinale di riferimento sono sostanzialmente uguali**, ma **potrebbero esserci differenze minime nei loro principi attivi**.

Queste differenze sono dovute al fatto che tali principi attivi **sono in genere molecole grandi e complesse prodotte da cellule vive**.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Un **certo grado di variabilità** è una **caratteristica intrinseca di tutti i medicinali biologici**, e possono esistere **differenze minime anche tra lotti diversi di uno stesso medicinale biologico**;

tali **differenze** si possono riscontrare anche in seguito a **modifiche del processo di produzione di un medicinale biologico**;

tali modifiche **sono strettamente regolamentate dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)**;

ogni **eventuale differenza** tra **il biosimilare e il suo medicinale di riferimento** è **mantenuta entro limiti rigorosi** per far sì che i due medicinali **funzionino nello stesso modo**.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

In virtù delle differenze che si riscontrano nei processi produttivi, ***biosimilare* non è sinonimo di *bioequivalente***

⇩

Pertanto, la **sostituzione automatica**, che potrebbe essere applicata ai generici, **non può essere estesa anche ai biosimilari**.

Pertanto, la sostituzione di un prodotto biologico/biotecnologico con un altro deve essere autorizzata del medico.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Perché vengono sviluppati e approvati medicinali biosimilari?

I **medicinali biologici** sono **trattamenti** che possono **aiutare pazienti con malattie gravi, ad esempio patologie tumorali e infiammatorie**.

Sono però **farmaci complessi** e possono **comportare costi e tempi di sviluppo molto elevati**, tali da **limitare l'accesso** dei pazienti a questi prodotti e da rendere il **loro costo difficilmente sostenibile per il sistema sanitario.**

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

I **biosimilari**, tuttavia, **non** sono **semplicemente "copie economiche"** dei **medicinali di riferimento**:

- vengono prodotti nel **rispetto di rigidi requisiti di qualità e utilizzando metodi all'avanguardia**;

- in più, i **loro impianti di produzione sono soggetti a ispezioni esattamente come quelli di qualsiasi altro farmaco.**

I **medicinali biosimilari sono utilizzati in piena sicurezza nell'UE dal 2006 come alternativa ai medicinali biologici di riferimento**.

Come sono sviluppati e approvati i medicinali biosimilari nell'UE?

Nell'Unione Europea, tutte le **domande di AIC** dei medicinali biologici, tra cui i biosimilari, sono **esaminate dall'EMA** attraverso la **procedura centralizzata**.

L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo specifico per il percorso di approvazione dei medicinali biosimilari.

Il quadro normativo europeo ha successivamente ispirato molti paesi in tutto il mondo (Australia, Canada, Giappone, Turchia, Singapore, Sud Africa, Taiwan, USA, nonché l'Organizzazione mondiale della sanità).

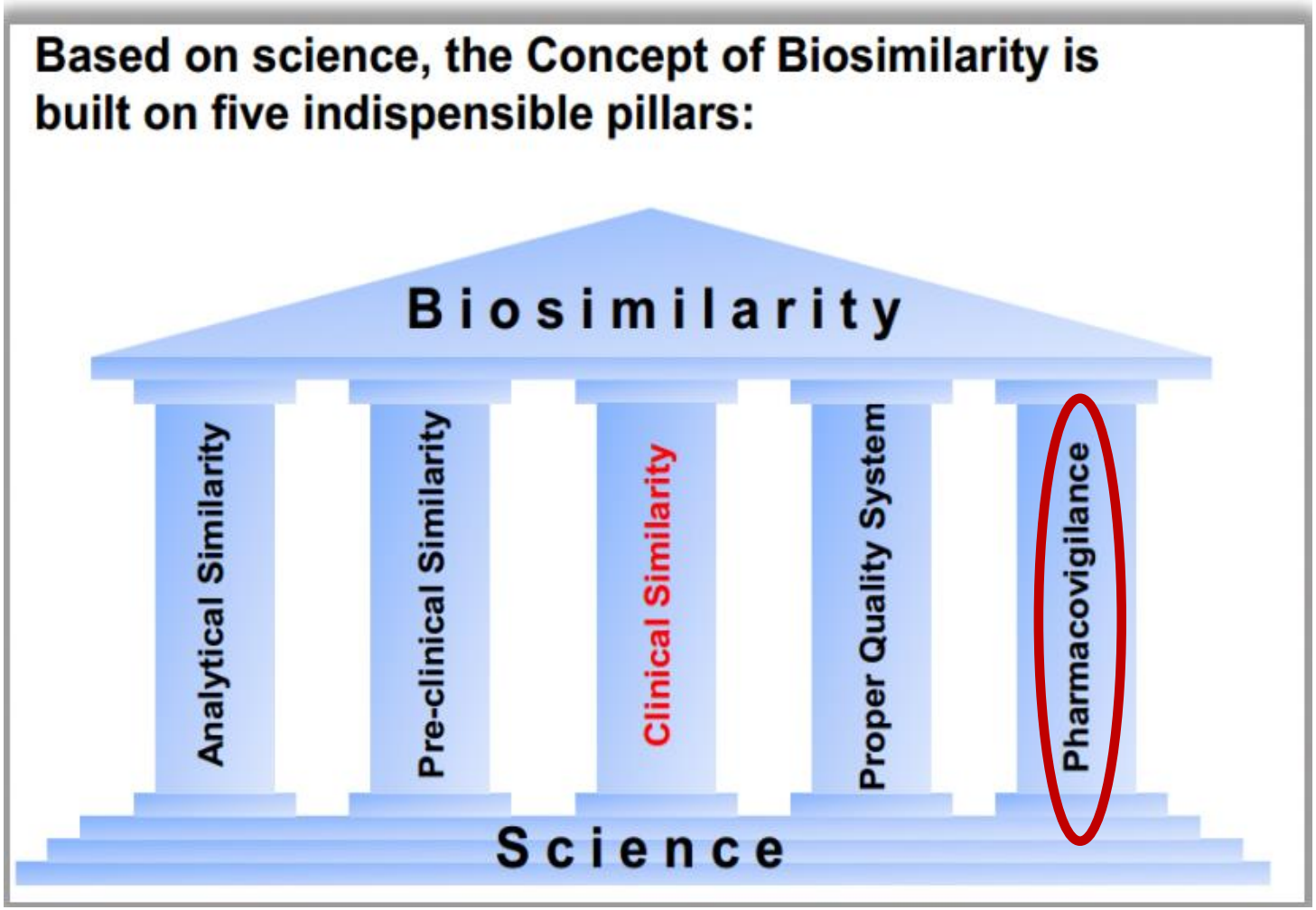
Esercizio di comparabilità

Insieme di una serie di **procedure di confronto tra il farmaco biosimilare e il suo prodotto di riferimento** che iniziano dagli studi di **qualità** (**comparabilità chimico-fisica e biologica**), proseguono con la **valutazione della comparabilità non clinica** (**studi non clinici comparativi**) e con quella **clinica** (**studi clinici di fase I e III volti** alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo gli studi di immunogenicità).

Lo scopo dell'esercizio di comparabilità è dimostrare che il farmaco biosimilare non presenti alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto di riferimento

IL RUOLO DELLA FARMACOVIGILANZA NEL PROCESSO DI SVILUPPO E APPROVAZIONE DEI BIOSIMILARI

Pharmacovigilance is a key pillar in concept of biosimilarity



Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari

I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, **un piano di gestione del rischio (*"Risk Management Plan"; EU-RMP*)** che espliciti in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo:

- **il profilo di sicurezza del farmaco;**
- **le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.**

L'EU-RMP per un medicinale biosimilare deve, in aggiunta, tener sempre conto del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento.

Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la nuova normativa europea

I **medicinali biologici e i biosimilari** vengono inclusi in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi addizionali. La Direttiva 2010/84/EU prevede, inoltre, che i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale debbano riportare un triangolo nero capovolto ▼ nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

La medesima Direttiva dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere **subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES).**

Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la nuova normativa europea

I medicinali biologici e i biosimilari rappresentano una "priorità" per le attività di farmacovigilanza

E' ormai indiscutibile che ogni farmaco può determinare l'insorgenza di ADR; tuttavia, per i farmaci biologici/biotecnologici, date le loro peculiari caratteristiche (origine biologica e struttura fortemente complessa), sarebbe auspicabile avere la tracciabilità dei singoli eventi avversi potenzialmente associati ai vari prodotti originator o biosimilari.

Il *"Product-level traceability"* rappresenta oggi **l'obiettivo principale della Farmacovigilanza dei farmaci biologici/biotecnologici**. La problematica è come raggiungere questo obiettivo tra i diversi sistemi di Farmacovigilanza.

Direttiva Europea 2010/84/EU

Routine pharmacovigilance/spontaneous monitoring

- **Limite dell'esperienza pre-marketing**
- **Rischi aggiuntivi associati alle caratteristiche intrinseche dei farmaci biologici**
- **Utilizzo cronico della maggior parte di tali farmaci (*long-term safety*)**

intensa e continua attività di Farmacovigilanza

Segnalazioni di sospette reazioni avverse da biosimilari

Nelle segnalazioni di ADR relative a tutti i farmaci biologici, **l'identificazione esatta del medicinale è particolarmente importante**. La **legislazione europea** richiede che ogni segnalazione di reazione avversa di un medicinale biologico debba includere **la denominazione (INN seguito dal manufacturer) e il numero di lotto del medicinale**. **In questo modo è possibile collegare, senza equivoci, una sospetta reazione avversa al medicinale che l'ha provocata.**

FARMACI BIOLOGICI & GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES

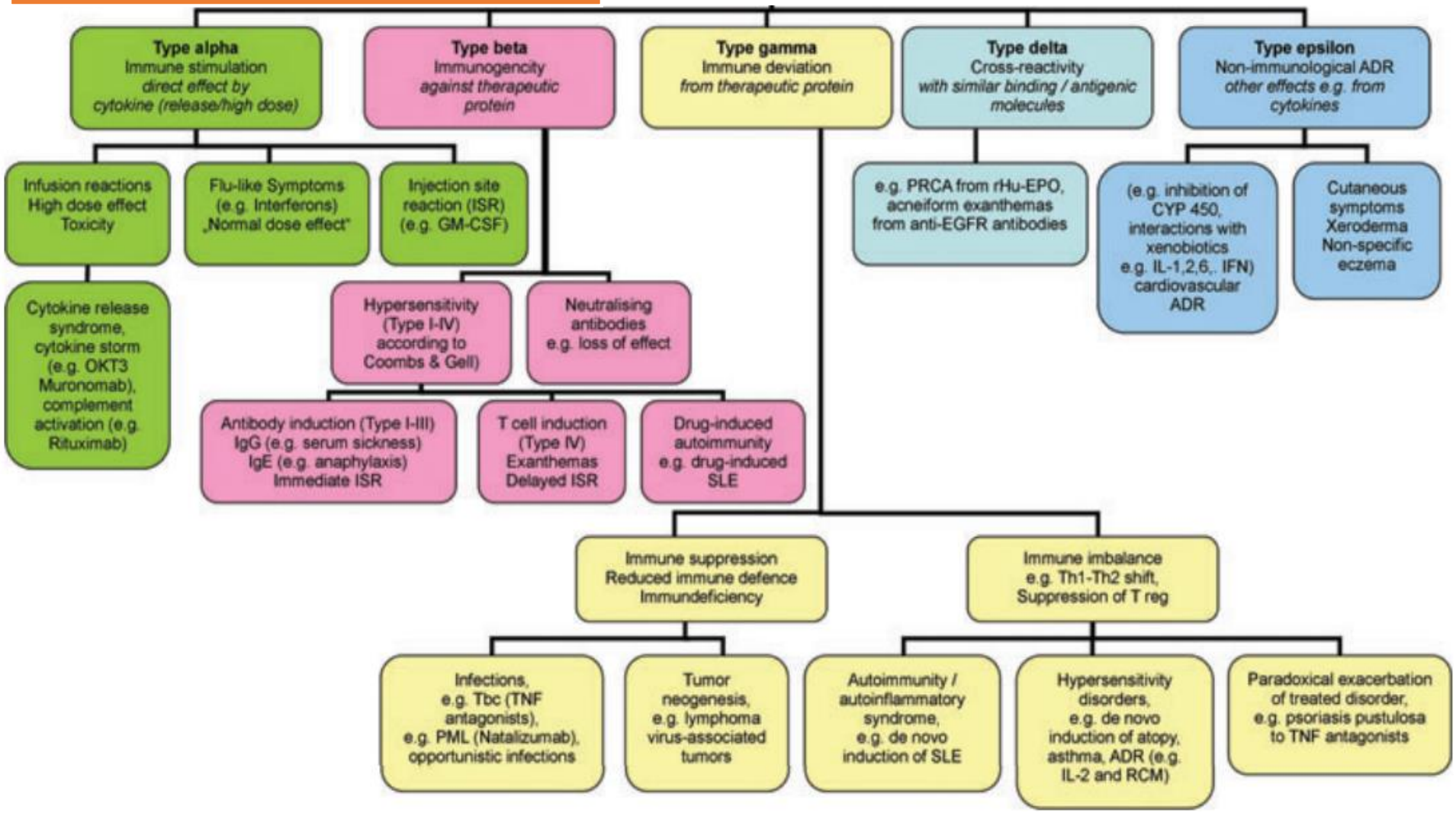
L'EMA, al fine di fornire indicazioni su come monitorare e gestire meglio la sicurezza dei farmaci biologici, promuovere e ottimizzare l'uso sicuro ed efficace di questi prodotti in Europa, ha ufficializzato il **16 Agosto 2016 un nuovo capitolo delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP)**

"**Considerazioni specifiche per prodotto o popolazione II: I medicinali biologici**".

L'introduzione della linea guida sui farmaci biologici insieme con le GVP tutte, ribadisce l'obiettivo EMA del miglioramento della trasparenza, della comunicazione e della sicurezza nell'ottica di garantire in modo sempre più capillare la salute del paziente.

I metodi convenzionali per la classificazione delle ADR sono applicabili anche ai farmaci biologici/biotecnologici? Data la loro natura e complessità, probabilmente NO.

Classificazione delle ADR da biologici



Scherer K. Adverse drug reactions to biologics. J Dtsch Dermatol Ges. 2010

Classe	Eziopatogenesi	Tipologia	Manifestazione clinica
Alpha	Immunostimolazione	Reazioni infusionali	SRC, SSI
		Reazioni in sede di iniezione	Eritema, dispnea, ipotensione
			Artralgia, segni sistemici
Beta	**Immunogenicità**	I tipo	Anafilassi, Rash, Orticaria
		II e III tipo	Malattia da siero, artralgia
		IV tipo	Citotossicità, esantema
			Autoimmunità
Gamma	Modifica della risposta immunitaria	Immunosoppressione	Infezioni Tumori
		Squilibrio della risposta immunitaria	Autoimmunità
			Ipersensibilità
			Esacerbazione della malattia
Delta	Cross-reattività	Interazione di Ab con Ag target su cellule sane	Esantema, tossicità cutanea
			Autoimmunità
Epsilon	Non-immune		Eventi cardiovascolari, tromboembolici, xerodermia

SRC: Sindrome da rilascio di citochine
SSI: Sindrome simil influenzale

Scherer K. Adverse drug reactions to biologics. J Dtsch Dermatol Ges. 2010

IMMUNOGENICITA'

L'immunogenicità è un esempio di un problema di sicurezza fondamentale di qualsiasi medicinale biologico che deve essere trattato nell'EU-RMP.

Il **rischio di immunogenicità** di un farmaco biotecnologico dipende da differenti fattori, tra cui:

- La qualità del farmaco
- **Le caratteristiche del processo produttivo**
- La durata del trattamento
- La sede di somministrazione del farmaco
- Le caratteristiche del singolo paziente (condizioni del sistema immunitario, profilo genetico)

INTERCAMBIABILITÀ, SWITCH e SOSTITUZIONE AUTOMATICA TRA ORIGINATOR E BIOSIMILARE

SWITCH

È la **decisione del medico prescrittore** di passare **da un farmaco originatore a un farmaco biosimilare o viceversa**, oppure da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare con lo stesso intento terapeutico.

INTERCAMBIABILITÀ

È una **designazione normativa per cui un prodotto biologico intercambiabile**, oltre che soddisfare gli standard di biosimilarità, **si prevede che produca lo stesso risultato clinico del prodotto di riferimento** senza alcuna differenza in termini di efficacia o sicurezza.

SOSTITUZIONE AUTOMATICA

si riferisce alla **pratica di dispensare un farmaco invece di un altro equivalente e intercambiabile direttamente in farmacia**, senza consultare il medico prescrittore.

Azevedo V, et all. Biosimilars: considerations for clinical practice. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/conmed-2017-100005

Il concetto di intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci biosimilari

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

Intercambiabilità: la visione delle agenzie regolatorie nel mondo

EMA	The decision is made at the level of the member states, who have access to all of the submitted data as well as to the scientific evaluation performed by CHMP[32]
HEALTH CANADA	Because Health Canada considers and regulates subsequent entry biologicals (i.e., biosimilars) as new drugs, there is no designation of interchangeability[33] Interchangeability is decided at the level of the provinces[33]
PMDA	In Japan, interchangeability does not apply to biosimilars[34]
FDA	FDA is the only regulatory agency with a formal designation of interchangeability[1] Data are required on three switches between products to establish interchangeability[19] The standards to demonstrate interchangeability, however, will be higher than those to demonstrate biosimilarity[35]

EMA: si limita ad autorizzare il farmaco biosimilare, ma **non lo designa come "intercambiabile" con l'originator di riferimento**; in UE, pertanto, la **decisione di intercambiabilità spetta ai singoli Stati Membri**.

HEALTH CANADA: considera ciascun biologico (incluso il biosimilare) come un nuovo farmaco, pertanto **non vi è designazione dello status di intercambiabilità**, che invece viene decisa a livello delle singole province.

PMDA (Giappone): **non vi è designazione dello status di intercambiabilità**

FDA: **unica agenzia regolatoria ad attribuire una designazione formale di intercambiabilità** (in inglese il termine "interchangeable" fa riferimento sia alla intercambiabilità sia alla sostituibilità)

Castañeda-Hernández G, et al. Considerations Med 2017;1:19–24.

Sostituzione automatica: la visione delle agenzie regolatorie nel mondo

EUROPE	The decision on automatic substitution is made at the level of the member states[1] Most member states do not allow automatic substitution of biologic medicines[1]	EMA: la **decisione spetta ai singoli Stati Membri**
CANADA	In a letter to the provincial and territorial drug plan directors, Health Canada stated that it does not support the automatic substitution of a subsequent entry biologic for its reference product[38]	HEALTH CANADA: **non a favore** della sostituibilità automatica
JAPAN	Substitution should be avoided during the period of post-marketing surveillance[38]	PMDA (Giappone): la **sostituzione** dovrebbe essere **evitata** nel corso del periodo di sorveglianza post-marketing
US	The decision is made at the state level[39] Many states have passed legislation that allows automatic substitution for biosimilars that have been designated interchangeable by the FDA[39] Typical features of this legislation include: prescribing physician can stop substitution; both the prescribing physician and the patient must be notified of the substitution; and/or both the prescribing physician and the pharmacist must keep records of the substitution(s)[39]	FDA: in molti stati la **sostituibilità automatica è stata approvata tramite disposizioni regolatorie**

Castañeda-Hernández G, et al. Considerations Med 2017;1:19–24.

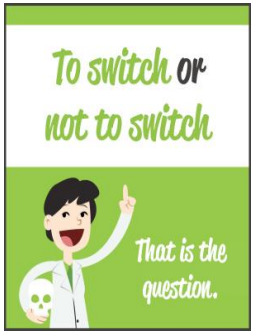
Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari

Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura.

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'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.

Si rappresenta, infine, che l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati in questo *Position Paper*, nonché di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche, tenendo conto del tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, delle evidenze scientifiche acquisite e del numero di pazienti trattati nella pratica clinica, nonché degli PSUR presentati all'EMA, degli studi PAES e PASS, e delle informazioni estrapolabili da eventuali registri di utilizzo e di monitoraggio.

E’ possibile l’intercambiabilità tra biosimilare e originator? Quando è possibile?



Lo switch tra originator e biosimilare: I dati dalla real life per i primi biosimilari autorizzati da EMA

- epoetina alfa/zeta
- filgrastim
- somatropina
- etanercept
- infliximab

EPOETINA ALFA/ZETA, FILGRASTIM, SOMATROPINA

Dati da studi di switch

- Nel corso degli ultimi anni numerosi studi hanno valutato gli effetti dello switch, in termini di efficacia e sicurezza, per i biosimilari autorizzati da tempo;
- Al giugno 2017, risultavano pubblicati nella letteratura scientifica oltre **90 studi di switch**, per un totale di **17 diverse indicazioni terapeutiche** ed oltre **14.225 pazienti**;
- Gli studi dalla real life riportano che il passaggio dal biotecnologico originator al suo biosimilare raramente si associa a effetti nocivi;
- A tal proposito, è stato dimostrato che lo switch nelle terapia a base di **epoetina alfa e zeta** può essere effettuato **senza osservare alcuna modificazione clinicamente significativa in termini di efficacia**, **sicurezza** o **modifiche di dosaggio** in pazienti con malattia renale cronica e dializzati.
- **Simili risultati** sono stati dimostrati **per l'originator e biosimilari** di **filgrastim**, in termini di concentrazione sierica, conteggio dei neutrofili e cellule CD34 +, e di **somatropina**.

Wiecek A. Adv Ther. 2010
Lubenau H. BioDrugs. 2009
Flodmark CE. Biol Ther. 2013
Cohen HP et al. Drugs. 2018

Infliximab e Real World Evidence:

Report di un'analisi descrittiva del profilo prescrittivo e di tollerabilità in 5 Regioni Italiane

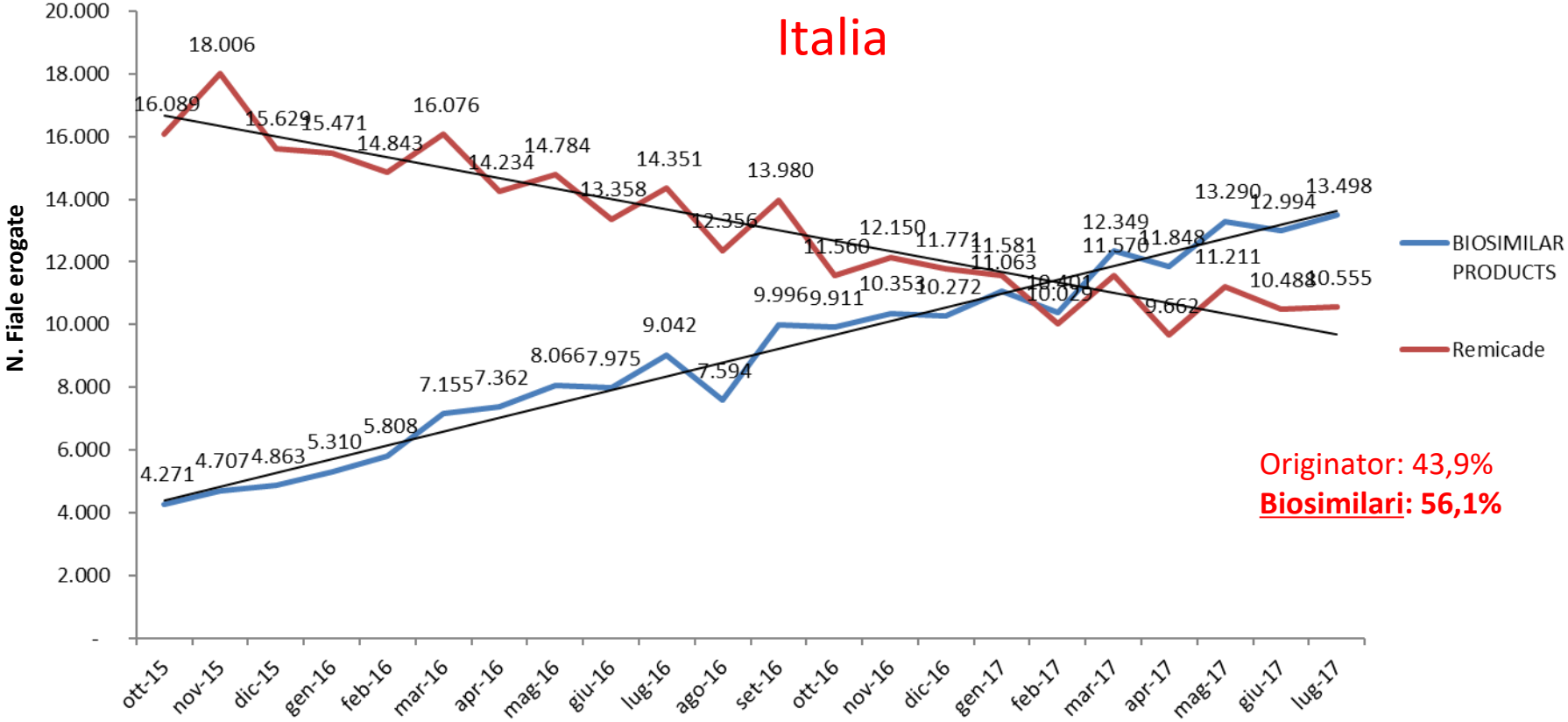
Regione Campania: Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
Regione Lombardia: Università degli Studi di Milano
Regione Sicilia: Università degli Studi di Messina
Regione Toscana: Università degli Studi di Firenze
Regione Veneto: Università degli Studi di Verona

Considerando la recente immissione in commercio dei primi biosimilari di infliximab, il peculiare profilo di tollerabilità dei farmaci biotecnologici (in particolare dei mAb) nonché le differenze che sussistono tra le Regioni italiane nell'utilizzazione dei farmaci biosimilari, è stata condotta:

- **un'analisi descrittiva delle segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite a tutti i farmaci biosimilari sul territorio italiano** (periodo: 2007 – 2017);

- un'analisi descrittiva **del profilo prescrittivo dei prodotti medicinali a base di infliximab e delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ad essi correlate in 5 Regioni italiane** (periodo: 2015-2017).

PROFILO PRESCRITTIVO DEI PRODOTTI A BASE DI INFLIXIMAB



- A partire dal 2015 i primi **biosimilari di infliximab** sono diventati **disponibili per l'uso nella pratica clinica**; per tali farmaci si è assistito ad un **costante aumento dell'utilizzo** che nel luglio 2017 ha raggiunto il **56,1% del mercato globale dei prodotti a base di infliximab**.
- Vi sono tuttavia **differenze regionali**: in **Campania l'utilizzo dei biosimilari di infliximab non supera il 34%**, in **Lombardia, Veneto e Sicilia oscilla tra il 54% e il 64%**, in **Toscana tocca il 70%**.

Segnalazioni di sospetta ADR da infliximab in 5 Regioni italiane

In totale le **schede di segnalazione di sospetta ADR relative a Infliximab**, inserite dalle 5 Regioni in RNF sono state **424**, di cui **28 inserite in Regione Campania, 186 in Lombardia, 110 in Sicilia, 58 in Toscana e 42 in Veneto**.

In Campania e in Lombardia, il **numero delle segnalazioni** di sospetta ADR è risultato **superiore per il farmaco Remicade®** rispetto ai biosimilari, mentre **in Sicilia, Toscana e Veneto è stato registrato un aumento del numero di segnalazioni di sospetta ADR per i biosimilari** rispetto all'originator.

	Originator	Biosimilari	N. totale segnalazioni
Campania	**23**	5	**28**
Lombardia	**127**	59	**186**
Sicilia	49	**61**	**110**
Toscana	9	**49**	**58**
Veneto	10	**32**	**42**
TOTALE	218	206	**424**

*** La ricerca in RNF è stata effettuata esclusivamente per Remicade, Remsima e Inflectra in quanto unici farmaci a base di infliximab disponibili per l'uso nella pratica clinica nel periodo preso in considerazione (2015-2017)**

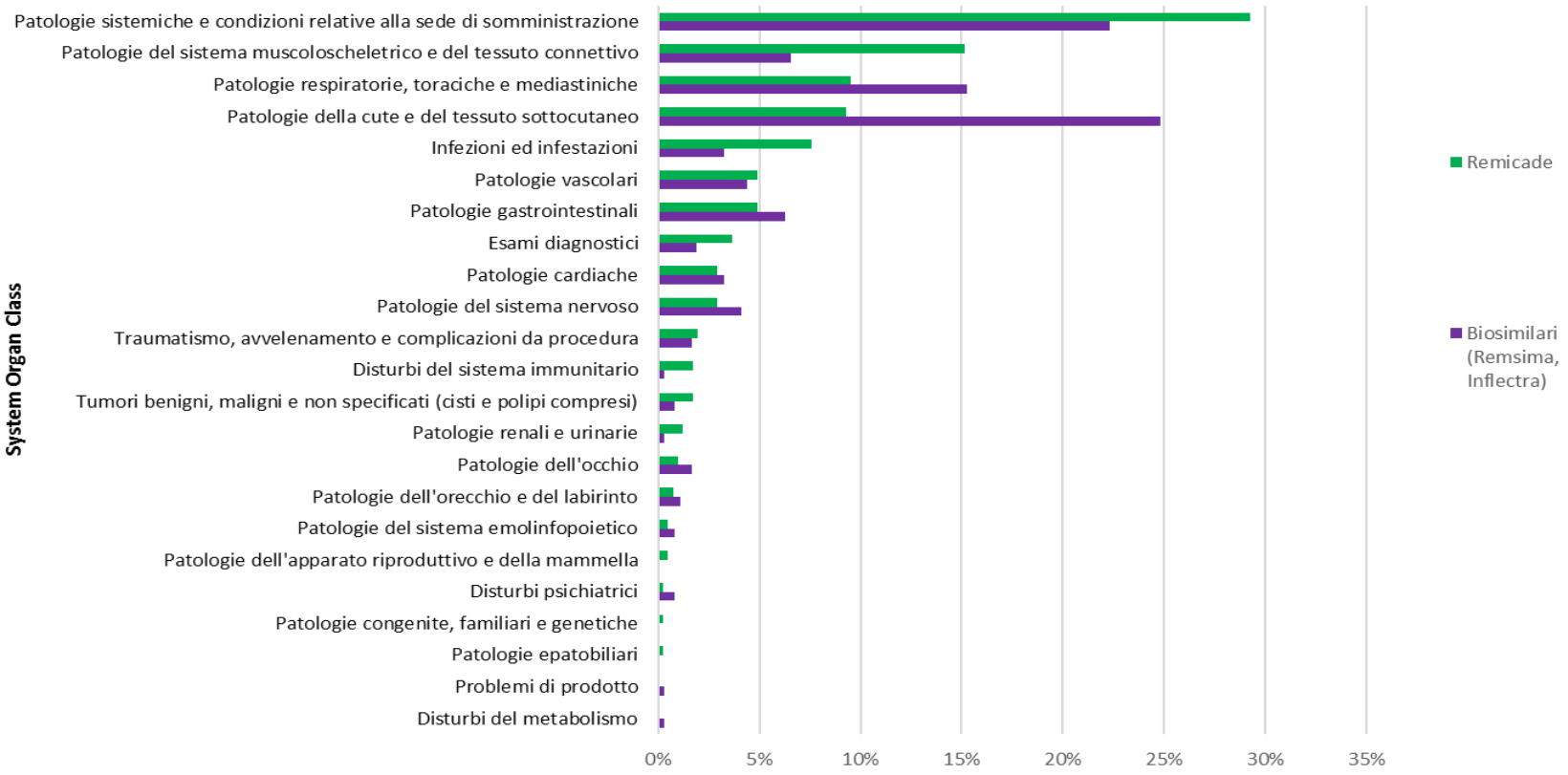
Caratteristiche delle segnalazioni di sospetta ADR da infliximab in 5 Regioni italiane

- L'analisi delle segnalazioni di sospetta ADR correlate ai prodotti a base di infliximab **non ha mostrato alcuna differenza sostanziale**, in termini di **gravità, esito delle ADR e loro tra le segnalazioni riferite a Originator e quelle riferite a Biosimilari**. Nella maggior parte dei casi si è trattato di **ADR non gravi con esito favorevole**.

- **L'età media dei pazienti che hanno presentato una ADR** da infliximab era pari a **38-57 anni**. Tale dato è in linea con quanto riportato nella letteratura scientifica circa l'età media di insorgenza delle patologie per le quali infliximab è indicato.

- In tutte le Regioni la **maggior parte delle segnalazioni è pervenuta da medici ospedalieri**, **fatta eccezione per Toscana e Lombardia**, dove le segnalazioni provenivano **in gran parte da farmacisti e specialisti**; ciò è probabilmente da ricondurre a specifici progetti di farmacovigilanza attiva che hanno visto coinvolti questi operatori sanitari.

Distribuzione delle segnalazioni di sospetta ADR da infliximab per SOC in Campania, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto



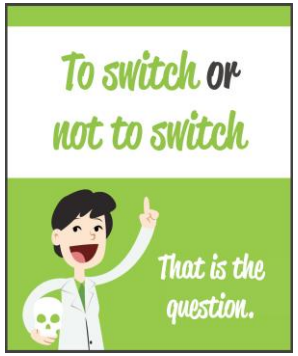
- Oltre il **60% delle ADR da biosimilari** è rientrato nelle SOC "**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**" e "**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**" e "**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**".
- Al contrario, **le ADR da originator** sono rientrate più frequentemente nelle SOC "**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**" e "**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**".

CONCLUSIONI dello studio multiregionale

- Sulla base dei Real World Data di sicurezza ottenuti dalla RNF, si evince che il **profilo di tollerabilità dei prodotti a base di infliximab (originator e biosimilari) è del tutto sovrapponibile**.

- Ciò è **in linea** con quanto attualmente riportato nella **letteratura scientifica**, secondo cui nella normale pratica clinica i biosimilari di infliximab hanno dimostrato **una piena sovrapposizione, sia in termini di efficacia che tollerabilità,** con il prodotto di riferimento, **anche** quando è stato applicato lo **switch**.

- Tali dati dovrebbero rappresentare **valide ragioni per i medici prescrittori per includere tali farmaci nella loro pratica clinica quotidiana**, anche in considerazione dell'importanza dei farmaci **biosimilari** come valida e consolidata realtà terapeutica per i pazienti e per i Servizi Sanitari Regionali (SSR) nonché **strumento per favorire la razionale allocazione delle risorse e consentire l'accesso ad ulteriori farmaci innovativi**.



Lo switch tra originator e biosimilare: I dati dagli studi clinici registrativi o pre-marketing per i biosimilari recentemente autorizzati nel <u>setting oncologico</u>

Sono oggi disponibili i dati completi o parziali di studi clinici di switch per:

- **Trastuzumab**
- **Rituximab (in corso)**

… ma non vi sono ancora dati di switch per il bevacizumab.

STUDI ONCOLOGICI DI SWITCH

In totale, **sono stati condotti 8 studi di switch con i biosimilari di rituximab e trastuzumab**. Di cui **solo 2 erano riferiti ad un loro uso in campo oncologico**: 1 studio sul **trastuzumab** che ha riguardato il **carcinoma mammario precoce HER-2 positivo** e 1 sul **rituximab** che ha riguardato il **linfoma follicolare CD20-positivo (risultati non ancora pubblici)**.

Table II. Clinical studies in oncology and nononcology indications, including a switching component.

Reference Product (Manufacturer)	Biosimilar Product (Manufacturer)	Study Identifier	Indication	Status*	Reference
Oncology indications					
Trastuzumab (Herceptin®, Roche/Genentech)	ABP 980 (Amgen)	ABP 980 NCT01901146	Early breast cancer	Completed (January 2017)	Abstract (SABCS 2017)[ref S1]
Rituximab (MabThera®, Roche; Rituxan®, Genentech/Biogen Idec)	CT-P10 (Truxima™, Celltrion)	CT-P10 3.4 NCT02260804	LTB follicular lymphoma	Recruiting	Not yet published
Nononcology indications					
Rituximab (MabThera®, Roche; Rituxan®, Genentech/Biogen Idec)	CT-P10 (Truxima™, Celltrion)	CT-P10 1.3 NCT01873443	Rheumatoid arthritis	Completed (October 2014)	Park et al[12]
	CT-P10 (Truxima™, Celltrion)	CT-P10 3.2 NCT02149121	Rheumatoid arthritis	Completed (January 2017)	Abstract (ACR 2017)[ref S2]
	GP2013 (Rixathon™, Sandoz)	ASSIST-RT GP13-302 NCT02514772	Rheumatoid arthritis	Completed (October 2016)	Abstract (ACR 2017)[ref S3]
	PF-05280586 (Pfizer)	REFLECTIONS B328-04 NCT01643928	Rheumatoid arthritis	Completed (March 2016)	Limited results in trial registry
	BCD-020 (Biocad)	BCD-020-02 NCT01759030	Rheumatoid arthritis	Completed (July 2015)	Abstract (ACR 2016)[ref S4]
	SAIT101 (Archigen Biotech)	RAMO-1 NCT02819726	Rheumatoid arthritis	Recruiting	Not yet published

LTB = low tumor burden.
*From entry at clinicaltrials.gov; completion date refers to last follow-up date.

STUDIO LILAC:
Risultati di sicurezza dello switch

Nei pazienti inizialmente trattati con trastuzumab, **l'incidenza di eventi avversi di interesse non differiva tra i pazienti che continuavano a ricevere trastuzumab e quelli che passavano a ABP 980** nella fase adiuvante.

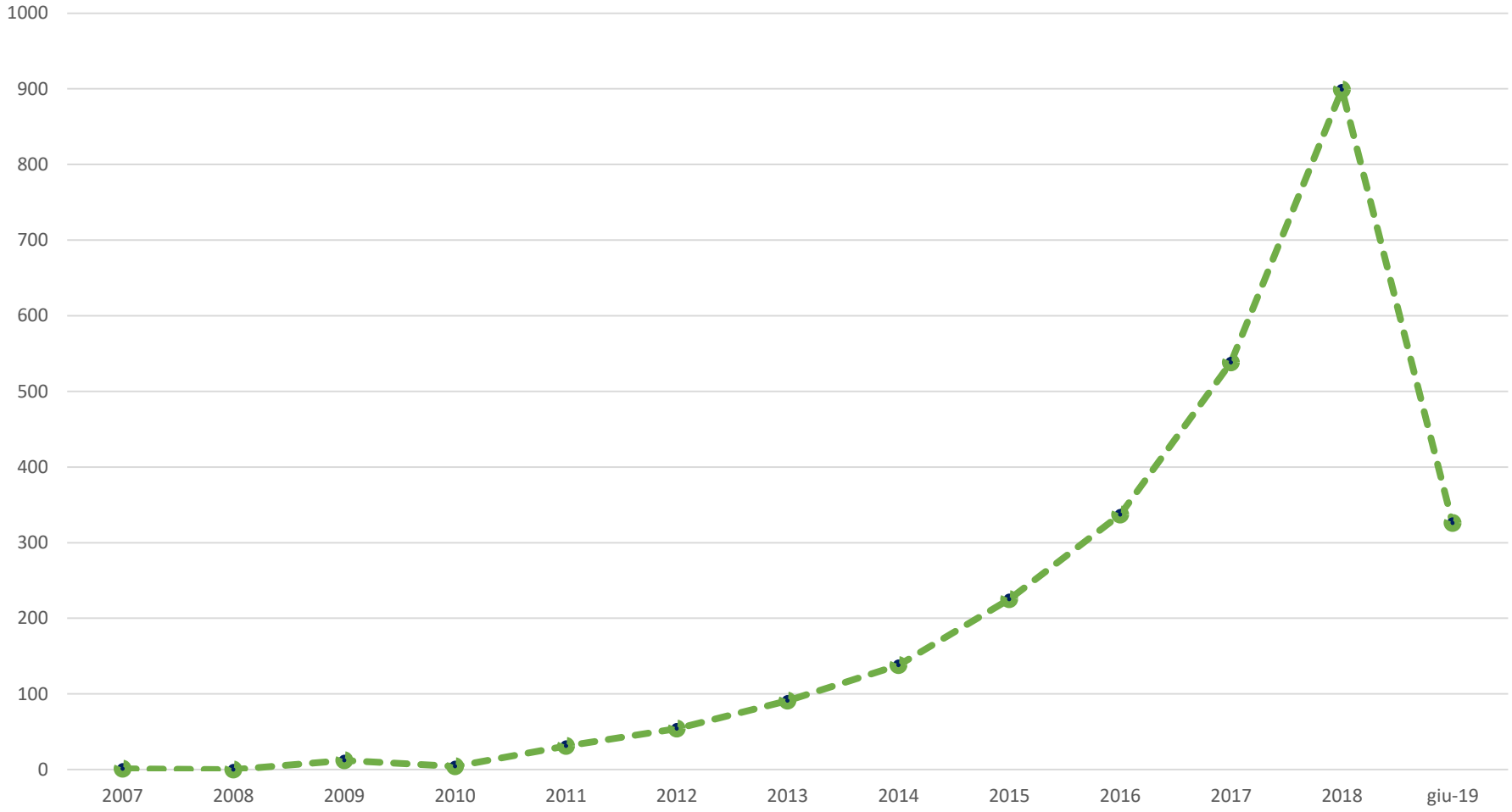
	ABP 980 (n=349)				Trastuzumab (n=171)				Switched from adjuvant trastuzumab to ABP 980 (n=171)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infusion reactions	26 (8%)	2 (1%)	0	0	12 (7%)	2 (1%)	0	0	17 (10%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Neutropenia	35 (10%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	14 (8%)	2 (1%)	0	0	12 (7%)	1 (1%)	0	0
Infections and infestations	50 (14%)	4 (1%)	0	0	15 (9%)	2 (1%)	0	0	21 (12%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Hypersensitivity	11 (3%)	0	0	0	7 (4%)	0	0	0	8 (5%)	0	0	0
Cardiac failure	2 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Pulmonary toxicity	4 (1%)	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0	0

Adverse events were classified with Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.0 codes. Only treatment-emergent adverse events of interest are summarised. Patients are only included once, even if they had multiple events in a category.

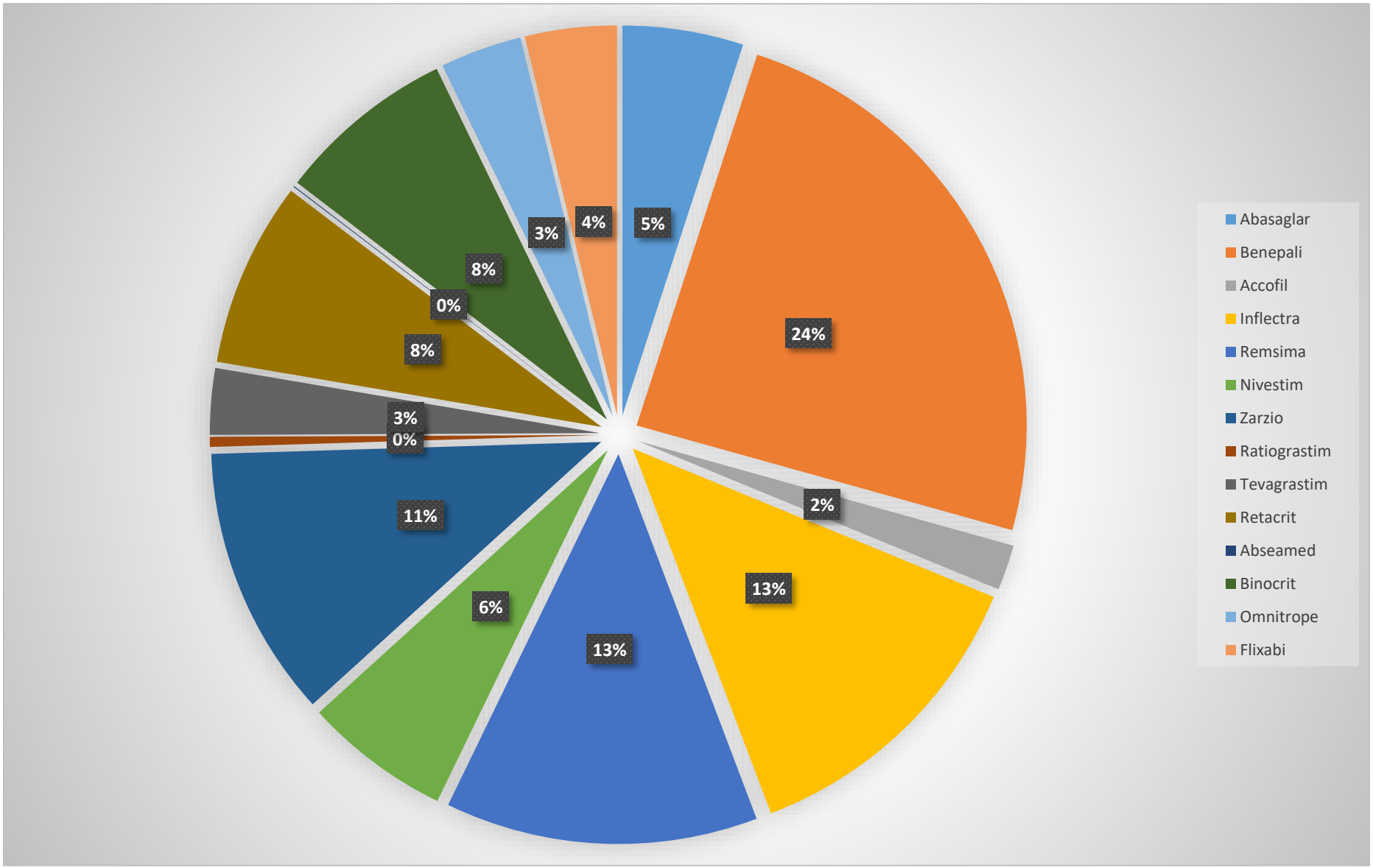
Table 6: **Adverse events of interest during adjuvant treatment in the safety analysis population**

von Minckwitz G, et al. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):987-998.

Andamento delle segnalazioni di sospetta ADR da tutti i biosimilari utilizzati in Italia

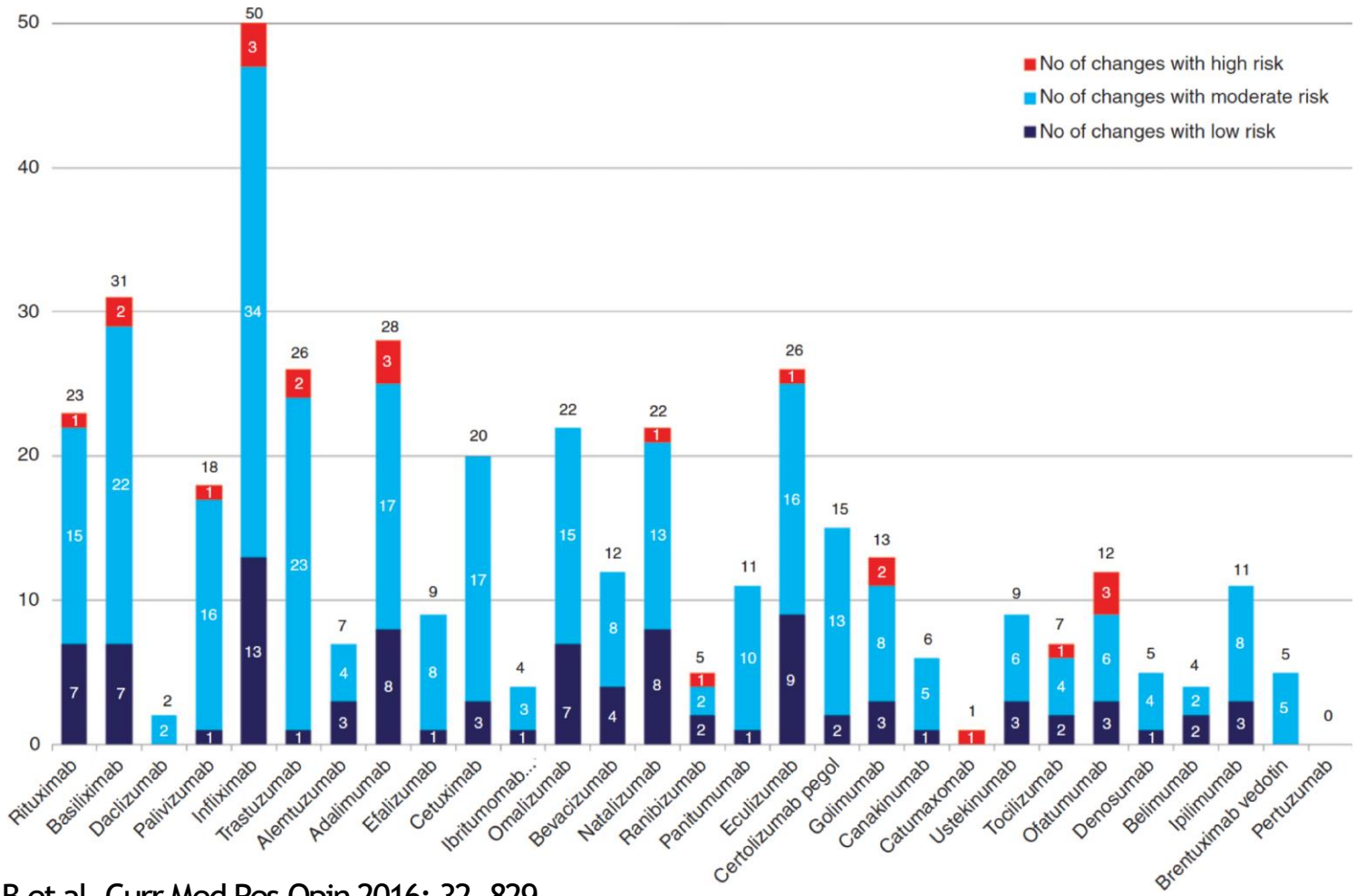


In totale sono **2656 le segnalazioni di sospetta ADR correlate a farmaci biosimilari** e inseriti in RNF in tutte le Regioni italiane.



Sebbene sia stato osservato un **aumento costante** del **numero di segnalazioni di ADR da tutti i biosimilari**, il **maggior numero di segnalazioni si correla ai biosimilari di etanercept** (Benepali), **infliximab** (Remsima, Inflectra e Flixabi) e **filgrastim** (Zarzio e Nivestim).

Changes in manufacturing process during originator biologic's life



Vezer B et al. Curr Med Res Opin 2016; 32, 829

CONCLUSIONI

a) Il **biosimilare** è un **farmaco di qualità**;

b) Vi sono **molte evidenze scientifiche e dati clinici a disposizione** sull'uso dei biosimilari **nella *real life***;

c) In accordo all'**ultimo position AIFA, i biosimilari sono da ritenersi del tutto intercambiabili ai rispettivi originator;**

d) Sulla base dei Real World Data di sicurezza ottenuti dalla RNF in 5 regioni italiane, si evince che il **profilo di tollerabilità di infliximab originator e biosimilari è del tutto sovrapponibile**;

e) Tali dati rappresentano un ulteriore **valida ragione affinché i medici prescrittori includano tali farmaci nella loro pratica clinica quotidiana**; occorrerà comunque **raccogliere RWD per i recenti biosimilari approvati (rituximab)** al fine di **confermarne il buon profilo di efficacia/sicurezza anche nelle most sensitive population** (linfoma di tipo aggressivo);

a) Le **risorse liberate** dal maggior uso dei biosimilari dei mAb vanno riallocate per un maggiore e più celere accesso ai **farmaci innovativi**

Grazie per l’attenzione

annalisa.capuano@unicampania.it

È possibile l'interscambiabilità tra infliximab biosimilare e originator?

Oggi sono le evidenze cliniche in "*real life*" a supportare lo *switch* dal farmaco originatore al farmaco biosimilare.

Regione Campania
aprile 2018

Documento mirato alla piena utilizzazione degli attuali biosimilari in Regione Campania

a cura del Tavolo Tecnico Regionale di Lavoro sul Farmaco

costituito ai sensi del Decreto Commissario ad Acta n. 92 del 31.12.2011,

I farmaci biosimilari rappresentano ormai una realtà consolidata per il mercato farmaceutico europeo, in grado di apportare **significativi benefici** tanto per i pazienti affetti da patologie talora gravi e invalidanti quanto per i sistemi sanitari che, dal loro utilizzo, possono trarre **importanti vantaggi economici** spendibili per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari ed assistenziali e la liberazione di nuove risorse.

Lo sviluppo e le modalità di approvazione di tali farmaci, rigorosamente regolamentate dall'EMA, **rappresentano di per sé una garanzia della qualità degli stessi**, oltre che della **sovrapponibilità regolatoria**, in termini di efficacia e sicurezza, con i rispettivi prodotti originator. In aggiunta, la **sovrapponibilità clinica** dei biosimilari a base di somatropina, epoetina, filgrastim, follitropina alfa, infliximab, insulina glargine e lispro ed etanercept con i rispettivi originator è stata **ampiamente confermata dagli studi clinici condotti in un contesto di *real life***, dai quali non è emersa alcuna criticità in relazione al profilo di efficacia e tollerabilità dei suddetti. Né da tali studi sono emerse problematiche relative allo *switch* da originator a biosimilare e viceversa.

Pertanto, **i dati di cui oggi disponiamo sono da ritenersi del tutto rassicuranti** e dovrebbero, dunque, essere considerati non solo una ulteriore prova a supporto della qualità dei biosimilari a base di somatropina, epoetina, filgrastim, follitropina alfa, infliximab, insulina glargine e lispro ed etanercept, ma anche delle loro pari efficacia e sicurezza rispetto agli originator.

In questo scenario, **un concreto e razionale utilizzo dei farmaci biosimilari, sia nel paziente naïve che nel paziente già in trattamento, riveste un ruolo cruciale** per offrire una nuova opportunità di accesso ai farmaci biotecnologici per tutti i pazienti e **per contribuire alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari regionali**.

In conclusione, i **biosimilari** rappresentano uno **strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato competitivo**, 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**.

Regione Campania
aprile 2018

Linee di indirizzo circa l'impiego dei biosimilari di rituximab in onco-ematologia

- Considerata la recente disponibilità nella pratica clinica dei **biosimilari di rituximab** (**Truxima** e **Rixathon**), i **responsabili dei tre maggiori Centri Ematologici della Regione Campania** (Pascale, AOU Vanvitelli, Cardarelli) propongono di **introdurre gradualmente** (nell'arco del **prossimo biennio**) i **biosimilari di rituximab** nella terapia dei pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL), definendo le seguenti **linee di indirizzo per la scelta di trattare con l'originator** (**formulazione ev o sc**) o il **biosimilare**:

Leucemia linfatica cronica	**BR – FCR – CR*** **Rituximab Biosimilare**	
Linfoma follicolare	**1° linea e mantenimento in qualsiasi linea: Rituximab s.c. o Rituximab EV**	**2° linea: Rituximab Biosimilare**
Linfomi diffusi a grandi cellule B ed altri aggressivi (incl. Linfoma mantellare)	**1° linea: Rituximab s.c. o Rituximab EV**	**2° linea: Rituximab Biosimilare**
Linfomi indolenti non follicolari	**1° linea e successive: Rituximab Biosimilare**	
Altre indicazioni (ITP, AEA, PTT)	**Rituximab Biosimilare**	

*BR : Bendamustina + antiCD20, FCR: Fludarabina-Ciclofosfamide + antiCD20, CR: chlorambucil + anti-CD20

- Si propone, inoltre, di dare inizio ad **uno studio post-marketing**, al fine di valutare prospetticamente e comparativamente il rituximab originator con i suoi biosimilari in un setting che rifletta la **most-sensitive patient population** (NHL di tipo aggressivo e indolente ad alto rischio).