

# FARMACI BIOSIMILARI: OPPORTUNITÀ TERAPEUTICA E DI RISPARMIO? CLINICI E PAZIENTI SI CONFRONTANO

*Tutelare le esigenze del paziente e il diritto ad avvalersi delle migliori terapie disponibili e al tempo stesso sfruttare un'opportunità di risparmio e razionalizzazione dei costi per il servizio sanitario, 'liberando' risorse da destinare all'innovazione e all'accesso alle terapie. È lungo questo difficile crinale che si gioca la partita dei farmaci biosimilari, l'opzione alternativa ai farmaci biologici di 'marca' una volta che decade la copertura brevettuale. La possibilità di passare (switch) dai biologici ai corrispettivi biosimilari, più economici, se da una parte assicura un risparmio per la sanità regionale dall'altra pone però alcuni interrogativi sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia del biosimilare, della comparabilità clinica, dell'interscambiabilità tra biologico e biosimilare e, infine, del diritto alla libera scelta terapeutica.*

*Di questi temi si parla nel presente dossier grazie ai contributi della comunità scientifica, attraverso la voce di Vito Annese (Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze), Silvio Danese (Istituto Humanitas, Rozzano - Mi), Raffaele Scarpa e Gabriele Valentini (Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II, Napoli), e delle associazioni di pazienti, attraverso il punto di vista di Antonella Celano (APMAR) e Salvatore Leone (AMICI).*

## Il punto di vista dei clinici

A colloquio con **Vito Annese<sup>1</sup>, Silvio Danese<sup>2</sup>, Raffaele Scarpa<sup>3</sup> e Gabriele Valentini<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Direttore Gastroenterologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>2</sup>Responsabile del Centro Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, Humanitas - Rozzano (Milano)

<sup>3</sup>Dirigente Responsabile Reparto di Reumatologia e Riabilitazione Reumatologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II", Napoli

<sup>4</sup>Responsabile Unità Operativa Divisione Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II", Napoli

**Le attuali norme sui biosimilari, emanate a livello europeo e nazionale, ribadiscono che "un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico al medicinale biologico di riferimento". Quali sono le implicazioni nella gestione clinica dei pazienti?**

**Annese** Come si sa, per l'utilizzo dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, siamo obbligati a raccogliere un consenso informato che presuppone da parte del medico un'informazione esaustiva sul medicinale che intende prescrivere da trasmettere al paziente. In realtà al momento attuale non abbiamo queste informazioni per il biosimilare anti-TNF $\alpha$ , in quanto non sono stati condotti studi clinici per le patologie gastrointestinali a supporto dei dati di efficacia e sicurezza. Non avendo al momento nessuna esperienza diretta, è difficile poter trasferire le indicazioni terapeutiche con certezze sui rischi e sui benefici. È questo il motivo per cui ogni Agenzia regolatoria si comporta in maniera diversa in materia, ammettendo sempre un certo margine di discrezionalità.

**Danese** Le ricadute nella pratica clinica non sono ancora del tutto note in quanto non sempre 'biosimilarità' significa che il farmaco biosimilare ha la stessa efficacia e sicurezza del corrispettivo farmaco biologico. Abbiamo bisogno di dati clinici di efficacia e sicurezza a lungo termine che al momento non sono disponibili: fino a oggi sono stati condotti pochi studi esclusivamente in reumatologia e inoltre dobbiamo considerare che le popolazioni di pazienti non sono tutte uguali. Solo il tempo, l'esperienza clinica e i dati di farmacovigilanza ci dimostreranno le reali implicazioni.

**Scarpa** Il biosimilare, per quanto simile all'originatore, non potrà mai essere identico, in quanto la procedura biotecnologica di produzione è diversa; tuttavia la non identità viene in qualche modo sublimata da una risposta quasi identica: il principio è che il biosimilare debba produrre lo stesso effetto dell'originatore senza compromettere la sicurezza. Le Agenzie regolatorie accettano infatti la similarità dei due prodotti ma non transigono su tre aspetti: qualità, sicurezza di impiego ed efficacia. In tal senso il paziente è tutelato; tuttavia una cosa è trattare col biosimilare il paziente in prima prescrizione, altra è avere a che fare con un paziente già in trattamento con il farmaco biologico e al quale bisogna assicurare la continuità terapeutica. In questo caso il cambiamento pone problemi etici e medico-legali.

**Valentini** Il farmaco biosimilare per definizione ha una composizione aminoacidica uguale a quella del farmaco biologico originatore, ma la struttura complessiva di questa molecola non è la stessa. Prima dell'immissione in commercio del farmaco biosimilare vengono effettuati degli studi di fase I o II; per esempio, nel caso del primo biosimilare introdotto per le malattie immuno-infiammatorie sono stati studiati complessivamente 860 pazienti, con un primo studio solo di efficacia sull'artrite reumatoide e un secondo studio di farmacocinetica sulla spondilite anchilosante. Quindi oggettivamente non sappiamo se questo farmaco biosimi-

lare è efficace in tutte le patologie per le quali è indicato, ovvero artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite anchilosante, malattie infiammatorie intestinali e psoriasi. Pur non essendo disponibili dati sulla sicurezza a breve termine e sull'immunogenicità, il farmaco sarà messo in commercio, in base al parere dell'Agenzia regolatoria; per esprimere un giudizio clinico-scientifico abbiamo però bisogno di altri dati.

**Uno dei punti più dibattuti è rappresentato dalla possibilità, in base al regolamento EMA, di 'trasferire' al biosimilare le indicazioni approvate per il farmaco originatore (la c.d. estrapolazione) anche in assenza di studi diretti. Qual è il suo punto di vista su questo aspetto? L'extrapolazione potrebbe avere implicazioni nella gestione clinica del paziente?**

**Annese** La problematica è duplice: da un lato c'è il paziente, al quale si propone un trattamento per il quale il medico non ha ancora nessuna evidenza diretta circa l'efficacia; dall'altro c'è il paziente in trattamento con l'originatore, ma che si potrebbe trovare nella condizione di passare dal biologico al biosimilare senza sapere con certezza se ci sarà una modificazione di efficacia e di sicurezza. Mancando le prove di efficacia e sicurezza, il passaggio va filtrato dal buon senso clinico e dall'esperienza, che necessita di tempo.

**Danese** Estrapolare, dal punto di vista metodologico e statistico, non è sempre una garanzia scientifica. Gli studi di non inferiorità non sempre possono essere ritenuti metodologicamente sufficienti per poter estrapolare i dati in altre indicazioni terapeutiche per quanto concerne l'efficacia clinica. Il fatto di avere a che fare con popolazioni diverse di pazienti, con comorbidità diverse e con altri farmaci concomitanti diversi, è molto importante sotto il profilo della sicurezza del paziente.

**Scarpa** Trasferire le indicazioni terapeutiche al biosimilare è possibile: l'extrapolazione è teoricamente possibile e non dovrebbe avere conseguenze, ma bisogna verificare efficacia e sicurezza del prodotto. L'EMA consente l'extrapolazione delle indicazioni da farmaco originatore a biosimilare, ma al tempo stesso impone una rigorosa farmacovigilanza a garanzia della sicurezza di utilizzo e la rilevazione di eventuali eventi avversi sia dal punto di vista qualitativo sia quantitativo.

**Valentini** Questo è un argomento molto dibattuto in tutto il mondo: per esempio, l'Agenzia regolatoria canadese ha inibito il trasferimento del biosimilare nelle malattie infiammatorie intestinali. La Società Italiana di Dermatologia, quella di Reumatologia e il Gruppo di Studio delle Malattie Infiammatorie Intestinali hanno affermato che questo passaggio non si può ritenere valido

fino al momento in cui non ci siano dei dati: il problema nasce come esigenza di costi, e noi ricercatori e clinici dobbiamo dare all'Agenzia regolatoria tutte le informazioni possibili. Qualora l'Agenzia regolatoria decidesse di rendere preferenziale l'utilizzo del biosimilare nei pazienti naive, ovvero in quei pazienti che non sono mai stati trattati con un farmaco biologico, noi clinici potremmo adeguarci, ma dovremmo comunque sottoporre il paziente trattato a una farmacovigilanza stretta. Invece, se l'Agenzia regolatoria decidesse di trasferire il biosimilare nei pazienti in trattamento con i farmaci biologici che stanno bene, ci dovremmo opporre, perché nel momento in cui il paziente sta seguendo una cura che ha successo non la si può cambiare, se non ci sono effetti collaterali, perché questo non è lecito nemmeno tra biologici. Anche se le indicazioni vengono trasferite al farmaco biologico, questo iter non può essere considerato scientificamente valido.

**Il position paper dell'AIFA sui farmaci biosimilari è molto chiaro circa la centralità della libera decisione prescrittiva, ribadendo che "la scelta dei trattamenti rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore". Considerata la varietà delle norme regionali relative all'impiego dei biosimilari, esiste a suo avviso il rischio che questa indicazione di AIFA possa essere disattesa per esigenze di risparmio? Quali i rischi di una sostituibilità automatica?**

**Annese** Il rischio esiste ed è grande perché il medico potrebbe essere messo sotto pressione da un budget che non deve sfiorare. A tale proposito potremmo portare come esempio i molti casi già verificatisi in diverse Regioni. La sostituibilità automatica, che noi medici non auspichiamo di certo, pone un problema gravoso di deontologia medica di non poco conto: il medico potrebbe essere costretto a sostituire il farmaco biologico che funziona, in assenza di alcuna documentazione sull'efficacia della sostituzione.

**Danese** AIFA si è dimostrata all'avanguardia nell'affidare al medico prescrittore la decisione dei trattamenti da scegliere e la visione è condivisa in tal senso con i clinici. I rischi maggiori potrebbero riguardare le Regioni a causa dei vincoli di budget, i piani di rientro e la pressione sui costi. Quanto alla sostituibilità automatica, il passaggio è estremamente delicato nei pazienti già in trattamento con i farmaci biologici, nei quali sarebbe opportuno non sostituire il prodotto per evitare problemi legati all'immunogenicità. Solo i dati clinici su questo aspetto delicato potrebbero supportare una scelta di questo tipo.

**Scarpa** Pensare o solo supporre che il medico si lasci condizionare nella scelta prescrittiva dalle esigenze di risparmio dettate a li-

vello regionale mi pare non sia nemmeno da prendere in considerazione. Vorrei ricordare solo un fatto: la Corte di Cassazione nel 2011 ha esplicitamente sancito che il paziente deve ottenere le cure più appropriate e il risparmio non può essere un fattore limitante. Al momento non siamo in grado di quantificare il risparmio diretto ottenuto con i biosimilari e mi rifiuto di pensare che esso possa in linea generale influenzare le scelte terapeutiche a scapito della qualità del prodotto, della sicurezza e della sua efficacia. Non è nemmeno accettabile la sostituibilità automatica: un biosimilare non produce necessariamente una risposta identica all'originatore, o almeno non ne siamo sicuri: mancano le premesse, vale a dire gli studi clinici, per poterlo affermare.

**Valentini** In questo modo, a mio parere, si crea grande incertezza. Ripeto, qualora l'Agenzia regolatoria, nella fattispecie l'AIFA, decida che per problemi di costo vanno utilizzati i biosimilari in prima scelta, noi dovremmo adeguarci, ma attivando una stretta farmacovigilanza. Ma se la scelta dovesse essere lasciata al medico, credo sia difficile che uno specialista possa decidere di intraprendere una strada inesplorata, utilizzando il farmaco biosimilare, piuttosto che decidere di continuare ad utilizzare un farmaco che ha alle spalle un percorso a volte anche decennale di esperienza diretta e di sperimentazione clinica.

**Con riferimento alla disponibilità di dati clinici pubblicati e all'esperienza post-commercializzazione dei biosimilari, ritiene che allo stato attuale esistano differenze significative di impiego tra i biosimilari di prima generazione, utilizzati per patologie in acuto, e i biosimilari degli anticorpi monoclonali di seconda generazione, utilizzati per le patologie croniche, di prossimo ingresso sul mercato?**

**Annese** Ci sono senza dubbio differenze. È un problema di molecole, quelle dei biosimilari di prima generazione sono molto più semplici, più facilmente riproducibili. I biosimilari di seconda generazione sono anticorpi costituiti da molecole più complesse e di conseguenza anche la valutazione in vitro della similarità è diversa. Naturalmente anche gli originatori nel tempo hanno subito modifiche per i cambiamenti del ciclo di produzione avvenuti nel corso degli anni; un esempio, quanto è uguale l'infliximab che usiamo oggi al farmaco di quindici anni fa? In tal senso dobbiamo però ammettere che EMA ha vigilato adeguatamente.

**Danese** Di sicuro i biosimilari di seconda generazione sono ritrovati biotecnologici molto più avanzati sia nel *manufacturing* che nella produzione e ci potranno aiutare a ridurre la spesa, ma questo deve avvenire garantendo l'efficacia clinica e la sicurezza dei pazienti.



**Scarpa** È evidente che i prodotti di prima e seconda generazione sono differenti, ma per giustificarne l'impiego bisogna disporre di dati clinici. Ad esempio, l'immunogenicità potrebbe variare, non possiamo dire se ci sono o meno differenze adesso, bisogna dimostrarle nella pratica clinica. Se esistono, queste possono essere evidenziate solo con una stretta farmacovigilanza post-marketing, per cui la validazione dell'impiego dei biosimilari dovrà basarsi sul confronto tra i risultati ottenuti con il biosimilare e quelli ottenuti dall'originatore.

**Valentini** Le differenze tra biosimilari di prima generazione e seconda generazione dipendono sempre dai dati scientifici a sostegno. Un ricercatore deve basarsi sui fatti, quindi non si tratta di negare i problemi di costo, dei quali l'Agenzia regolatoria chiaramente deve tenere conto, ma si tratta di mettere in chiaro che per validare questo uso c'è bisogno di dati e c'è bisogno di una farmacovigilanza.

**Per chiudere, ritiene che il paziente in trattamento abbia diritto alla continuità terapeutica o quanto meno a essere coinvolto nelle scelte che prevedono lo switch dal biologico al biosimilare?**

**Annese** Assolutamente sì. La continuità terapeutica è un diritto ed è imprescindibile il coinvolgimento del paziente. Il punto è che dobbiamo informarlo su un fatto essenziale, cioè che non disponiamo di dati sufficienti per i biosimilari anti-TNF $\alpha$  in gastroenterologia. Ora, se il curante e il paziente non si sentono garantiti per motivi diversi, non devono essere obbligati a cambiare farmaco per una mera questione economica. Siccome i biosimilari di seconda generazione faranno il loro ingresso sul mercato tra marzo e aprile del prossimo anno, noi auspicheremmo

l'inizio di uno studio controllato che preveda tracciabilità dell'efficacia e sicurezza del biosimilare.

**Danese** È fondamentale fornire al paziente tutte le informazioni possibili. Il malato ha diritto ai farmaci più innovativi ma è essenziale che sia messo al corrente dei dati scientifici che supportano le scelte del medico.

**Scarpa** Tutti i pazienti devono essere informati e devono acconsentire ai trattamenti attraverso un consenso informato che è tale proprio perché si spiegano le motivazioni che spingono il medico a fare certe scelte piuttosto che altre o a variazioni della terapia. Anche nel caso dei biosimilari il paziente deve essere coinvolto e adeguatamente informato.

**Valentini** Lo switch dal biologico al biosimilare potrebbe intervenire solo se il biologico ha cessato di agire o ha prodotto effetti collaterali, perché se sta funzionando il biologico non può essere sostituito dal biosimilare. Se il paziente è già in cura con un farmaco, qualsivoglia esso sia, ed è in remissione, quel paziente non deve cambiare terapia e lo stesso vale per un farmaco biologico. Se il paziente invece deve iniziare un farmaco biologico, e ha le caratteristiche per iniziare quel farmaco biologico per cui è disponibile il biosimilare, lo inizierà se l'Agenzia regolatoria ci dà un input definito, che il medico dell'ospedale di primo livello dovrà eseguire. Il mio ruolo, in quanto ricercatore clinico, sarà quello di produrre nuovi dati di farmacovigilanza. ■ *ML*

## Il punto di vista delle Associazioni dei pazienti

A colloquio con **Antonella Celano**<sup>1</sup> e **Salvatore Leone**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Presidente APMAR, Associazione Persone con Malattie Reumatiche

<sup>2</sup>Direttore generale AMICI, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

**L'utilizzo dei farmaci biosimilari è considerato un fattore di grande equità perché riduce i costi della spesa sanitaria e libera risorse, ma solleva alcune perplessità tra i pazienti rispetto alle garanzie di efficacia e sicurezza: qual è la posizione della sua Associazione?**

**Celano** Siamo d'accordo nel ritenere che l'ingresso dei biosimilari possa ridurre i costi della sanità, ma guardiamo anche con grande attenzione al problema. Se per i farmaci biologici i dati di efficacia e sicurezza sono ormai consolidati da anni, non è così per i farmaci biosimilari che hanno fasi di studio molto brevi e pongono, quindi, una serie di interrogativi che ci inducono a sorvegliare in maniera del tutto particolare l'argomento. Certamente i biosimilari permetteranno un migliore accesso alle cure; tuttavia abbiamo espressamente chiesto ad AIFA, nel corso di una libera consultazione aperta a maggio, di avviare studi osserva-

*Il valore del farmaco biologico tra continuità terapeutica e sostenibilità economica: questo il titolo di una serie di incontri ad hoc organizzati dalla Fondazione Charta in cinque città italiane (Milano, Venezia, Ancona, Firenze e Napoli) per promuovere il confronto tra istituzioni, clinici, farmacisti ospedalieri e farmacoeconomisti sul tema dei farmaci biosimilari, analizzando e discutendo criticamente luci e ombre del loro impiego.*

**Segreteria Scientifica ed Organizzativa:**  
**Fondazione CHARTA**  
Center for Health Associated Research and Technology Assessment  
Via Visconti di Modrone, 18 - 20122, Milano  
**Lucia Stanziano**  
Tel. +39 02 36558892 - Fax. +39 02 700536422  
Email: lucia.stanziano@fondazionecharta.org

**Responsabile Scientifico:**  
**Prof. Patrizio Piacentini**, Past. Director Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
AO San Carlo Borromeo, Milano  
Referente Relazioni Istituzionali SIFO Sezione Lombardia

**PROVIDER ECM**



**ECON S.r.l.**  
Via Pergolesi 1 - 20124 Milano  
Tel. 0229005745 - Fax 0229005790  
www.econcongressi.it

**EVENTO ECM**

Evento e rivolto alle seguenti professioni:

**MEDICO CHIRURGO**

Allergologia ed Immunologia clinica

Dermatologia e venerologia

Gastroenterologia

Reumatologia

Farmacologia e tossicologia clinica (N.B. riguarda il medico

chirurgo non i Farmacisti)

**FARMACISTI**

Farmacia ospedaliera

Farmacia territoriale

Non è richiesta quota di iscrizione

**Il valore del farmaco biologico tra continuità terapeutica e sostenibilità economica**



**NAPOLI  
8 LUGLIO 2014**

Hotel Excelsior  
Via Partenope, 48

Evento Promosso da: **charta** Media Partner: **Qse**



Patrocinio in richiesta:  
**REGIONE CAMPANIA**



zionali come avviene con i farmaci originatori. Un altro punto sul quale bisogna riflettere con molta attenzione ed essere prudenti riguarda l'estrapolazione delle indicazioni. Servono studi anche in questo caso, come si fa con i farmaci biologici. Il fatto che un biosimilare costi meno non significa che vada bene per più indicazioni.

**Leone** I farmaci biosimilari non sono i generici dei farmaci biologici e, pur consapevoli che possono rappresentare un'opportunità di risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale, la nostra priorità è garantire che venga tutelata la sicurezza dei pazienti. È essenziale, a tale proposito, quanto richiesto dalle linee guida EMA, ossia un dossier di registrazione, che riporti studi comparativi preclinici e clinici per dimostrare che il farmaco possiede un profilo sovrapponibile a quello del prodotto di riferimento quanto ad efficacia, sicurezza e qualità, e cinque anni di farmacovigilanza attiva sul prodotto autorizzato, vale a dire lo stesso tempo previsto per un farmaco innovativo immesso sul mercato. Nei casi in cui il farmaco originatore sia approvato per più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del biosimilare andrebbero dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. L'idea di fondo è che i biosimilari devono dimostrare la loro equivalenza terapeutica ai farmaci di marca che vanno ad affiancare, vale a dire la stessa efficacia o un'efficacia superiore.

#### ***Che importanza ha per i pazienti il principio della 'continuità terapeutica'?***

**Celano** La continuità terapeutica è fondamentale, tranquillizza i pazienti e lo stesso medico, specie se il farmaco funziona. L'eventuale passaggio dal biologico al biosimilare pone sempre una certa inquietudine e incertezza perché al momento non disponiamo di sufficienti dati clinici. L'impiego dei biosimilari ci riporta indietro di quattordici anni, quando si cominciò a usare i biologici e non si conoscevano ancora gli effetti di quei farmaci che in seguito sono stati chiariti dagli studi clinici; bisognerà procedere allo stesso modo con i biosimilari.

**Leone** Per quanto riguarda lo scambio tra originatore e biosimilare o tra diversi biosimilari, EMA ha emesso raccomandazioni, recepite da AIFA, che sono abbastanza chiare. Occorre cautela nell'effettuare lo 'scambio' e la decisione può essere presa solo dal medico. Per i pazienti di nuova diagnosi (*drug naive*) non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari. È però indispensabile ottenere l'evidenza richiesta per poter concludere che tra i vari prodotti non sussistano differenze in termini di potenziale immunogenico. Il ruolo del medico diventa ancora più delicato quando, oltre alla scelta tra molteplici opzioni terapeutiche, debba gestire problemi connessi alle varietà di nuovi farmaci utilizzabili per ottenere uno stesso scopo. In questi casi è fondamentale garantire al medico la possibilità di poter praticare tutte le opzioni. È importante che in questo processo decisionale e di responsabilità il medico non debba entrare in contrasto con altre figure professionali quali il farmacista territoriale o ospedaliero.

#### ***Quali sono gli strumenti che ritiene essenziali per tutelare la sicurezza del paziente?***

**Celano** Il consenso informato resta uno strumento essenziale. Bisogna informare il paziente sul tipo di farmaco che sarà utilizzato, sul passaggio da un farmaco all'altro e così via, in modo che venga coinvolto attivamente nel processo di cura insieme al medico prescrittore. Altrettanto importanti sono i Registri sulla patologia e sull'uso dei farmaci, che servono a valutare a lungo termine gli effetti avversi: si tratta di un altro strumento sicuro per implementare la farmacovigilanza.

**Leone** Riteniamo indispensabile che dopo la registrazione del biosimilare siano pianificati studi di farmacovigilanza attiva per dimostrare, in un periodo di tempo limitato, anche l'efficacia terapeutica delle altre indicazioni. Saranno necessari studi di efficacia patologie-specifici e studi, o registri, di farmacovigilanza per la sicurezza di lunga durata, che specificino il tipo di farmaco utilizzato. Si dovrà tenere sotto controllo il profilo rischio/beneficio dei farmaci, facendo in modo che quest'ultimo sia sempre a favore della salute del paziente, e tener conto di analisi di costo-efficacia e di analisi di costo-utilità. Al momento sono pochi gli studi di confronto tra farmaco originatore e biosimilare in tal senso e, quindi, non è possibile parlare di una riduzione di costi legata all'introduzione dei biosimilari, ma esclusivamente di un possibile risparmio economico. Infine, non dobbiamo sottovalutare la sicurezza: occorre che tutti questi farmaci vengano tracciati attraverso un passaporto 'infusivo', dove annotare la singola fiala e il lotto e la corretta gestione del farmaco, fino alla sua somministrazione, così da poter registrare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali riferiti ad uno piuttosto che all'altro farmaco. ■ ML